Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und
Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

UNTERSUCHUNG ÜBER DEN EINFLUSS DER ABBAUPRODUKTE MALTOSE UND GLUCOSE AUF DIE BLUTZUCKERSPIEGEL NACH INFUSION VON HYDROXYAETHYLSTÄRKE HES 450/0,7

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Roland J. Brosch
aus Hettingen

1984

LIBRARY
LELAND
STANFORD
JUNIOR
UNIVERSITY

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und
Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

UNTERSUCHUNG ÜBER DEN EINFLUSS DER ABBAUPRODUKTE MALTOSE UND GLUCOSE AUF DIE BLUTZUCKERSPIEGEL NACH INFUSION VON HYDROXYAETHYLSTÄRKE HES 450/0,7

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Roland J. Brosch
aus Hettingen

1984

Dekan:	Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547617_0015

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Therapie des Volumenmangels	4
1.2.	Plasmaersatzmittel	8
1.2.1.	Polyvinylpyrrolidon	8
1.2.2.	Dextran	9
1.2.3.	Gelatine-Präparate	9
1.2.4.	Hydroxyaethylstärke	10
1.3.	Fragestellung und Ziel der Arbeit	13
2.	Methode	15
2.1.	Laboruntersuchungen	19
2.1.1.	Glucose	19
2.1.2.	Maltose	20
2.1.3.	Amylase	22
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Statistik	23
3.2.	Glucose	23
3.3.	Maltose	25
3.4.	Amylase	25
3.5.	Urinwerte	27
4.	Diskussion	32
4.1.	Veränderungen von Kreislaufparametern	32
4.2.	Nierenfunktion	33
4.3.	Blutgerinnung	34
4.4.	Anaphylaktoide Reaktionen	35
4.5.	Abbau und Ausscheidung	37
4.6.	Glucose	40
4.7.	Maltose	47
4.8.	Amylase	51
5.	Zusammenfassung	53
6.	Literaturverzeichnis	55

1. Einleitung

1.1. Therapie des Volumenmangels

Nach Unfällen, Gewebstraumata, Verbrennungen und operativen Eingriffen, sowie bei akuten internistischen Erkrankungen kann es durch äußere und innere Blutungen und Verlust von Plasma und Körperwasser zu einem kritischen Mangel an zirkulierendem Blutvolumen kommen. Es besteht die Gefahr, daß sich ein Schock entwickelt (18, 67). Die häufigste Schockursache in der Chirurgie ist die Hypovolämie (43).
Der Ersatz von Blutvolumen-Verlusten zählt zu den wichtigsten Primärmaßnahmen bei Hypoperfusions- und akuten Schockzuständen (18, 80).

Im Schock kommt es durch eine Umverteilung der Durchblutung zwischen verschiedenen Körperorganen und auch innerhalb der einzelnen Organe zu einer Fehlverteilung des Blutes (43, 69). Diese Fehlverteilung führt zu nachteiligen Veränderungen der Mikrozirkulation und bewirkt damit einen eingeschränkten Sauerstofftransport. Die daraus folgende ungenügende O_2-Versorgung des Gewebes stellt für Shoemaker (69) den "gemeinsamen Nenner des Schocks" dar und damit das Hauptproblem. Shoemaker zufolge geht der Schock nur bei Hämorrhagie und bei Myokardschwäche mit einem verminderten Herzzeitvolumen, verminderter Gewebsdurchblutung und anderen Zeichen einer Mangelperfusion einher. "Alle anderen Schockpatienten z.B. mit septischem, chirurgischem oder traumatischem Schock zeigten bei normaler Myokardleistung und normalem Blutvolumen dagegen eine normale oder sogar gesteigerte Durchblutung (HZV) (47,49). So konnte Shoemaker mit seinen Untersuchungen zeigen, daß die am häufigsten postoperativ

überwachten Variablen wie der arterielle Mitteldruck (MAP), die Herzfrequenz, der zentralvenöse Druck (ZVD) und der Herzindex bei 76% eines Patientenkollektivs in den sogenannten Normalbereich gebracht werden konnten, die Patienten starben aber dennoch. Bei den Überlebenden zeigte sich überraschenderweise, daß hier ebenfalls etwa 75% dieser Meßwerte im Normalbereich lagen. Er folgerte daraus, daß die falschen Variablen gemessen wurden, und daß die "normalen Werte" in keinem Zusammenhang stehen mit dem akuten Zustand der kritisch kranken Patienten. Denn die für einen normalen und gesunden Probanden "normalen Werte" sind keineswegs normal für einen schwerkranken Patienten, da dieser einen erhöhten Stoffwechselbedarf und deshalb einen erhöhten Kreislaufleistungsbedarf aufweist. Das heißt, daß die Kriterien der Therapie nicht darin bestehen sollten, "normale" Werte zu erzielen, sondern "optimale" Werte (69). Diese Optimalwerte für Intensivpatienten liegen aufgrund des gesteigerten Stoffwechselbedarfs meist höher als die Normalwerte des Gesunden. Sie wurden von Mittelwerten mehrerer tausend überlebender postoperativer Intensivpatienten abgeleitet. Mit diesen Zielwerten sollen ein normaler Blutdruck und eine gute zerebrale und kardiale Durchblutung gewährleistet werden. Der Herzindex sollte 50% höher als normal sein, das Blutvolumen 500 ml grösser als normal sein, sofern der pulmonale Wedge-Druck 18 mm Hg nicht übersteigt (5, 69). Ferner sollte gesorgt werden für einen normalen Sauerstofftransport, einen etwa 25-30% über der Norm liegenden Sauerstoffverbrauch sowie für eine angemessene Energiezufuhr (69).

Die Therapie des Schocks stellt vor allem ein Volumenproblem dar. Als Therapieplan dient Shoemaker et alii ein Algorithmus zur Wiederbelebung des akuten Notfallpatienten mit 15 Therapieschritten (69). Durch eine möglichst frühzeitige und aggressive Volumentherapie

UNIV. LEUCHEN

sollte versucht werden, den Patienten erst gar nicht in einen Zustand mit Hypotension hineinkommen zu lassen. Dazu wurde ein weiterer Algorithmus zu Volumentherapie bei subklinischer Hypovolämie entwickelt. Shoemaker leitet die Berechtigung zur Volumentherapie bei subklinischer Hypovolämie ab von der Beobachtung, daß mehr als 50% aller postoperativer Patienten nach sorgfältigem Flüssigkeitsersatz signifikante Blutvolumendefizite über 500 ml aufwiesen.
In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich schätzungsweise ca. 7 Millionen Operationen durchgeführt, danach versterben etwa 133000 Patienten posoperativ in den Intensivstationen an den physiologischen Veränderungen infolge therapieresistenter Schockzustände (68, 69). Gemäß einer prospektiven, kontrollierten Studie von Shoemaker kann die Mortalität in der Intensivstation von 42% auf 13% verringert werden, wenn die als lebenswichtig erkannten Parameter kontinuierlich überwacht und zur Therapie-Steuerung herangezogen werden, mit dem Ziel, Optimalwerte dieser Parameter einzustellen und aufrecht zu erhalten. Bei konsequenter Anwendung dieses Konzeptes und unter der Voraussetzung, daß die von Shoemaker verfolgten Therapieprinzipien bei uns noch nicht angewandt werden, wären zwei Drittel aller postoperativen Todesfälle zu vermeiden, d.h., ca. 90000 von 133000 Intensivpatienten wären zu retten (68, 69).

Zur Volumentherapie werden Vollblut, Humanalbumin und sogenannte Plasmaersatzstoffe verwendet. Bis heute stehen keine geeigneten Ersatzlösungen mit Sauerstoffträgern zur Verfügung. So ist bei größeren Blutverlusten keine Substitutionstherapie ohne Transfusion von Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat möglich. Da frische Blutkonserven nur in begrenztem Maße verfügbar sind, und infolge der Gefahren durch Identitätsverwechslung oder falscher blutgruppenserologischer Bestimmung, vor-

ausgegangener Sensibilisierung des Empfängers oder der Möglichkeit, daß die Konserven infiziert sind, sollte die Indikation zur Transfusion nur sehr zurückhaltend gestellt werden. Die Rate der Posttransfusionshepatitis z.B. soll nach Kraatz et al.(44) für die ikterische Form etwa zwischen 0,5 und 2% und für die anikterische Form zwischen 5 und 10% betragen.
Plasmaersatz wird immer dann durchgeführt, wenn ein Volumendefizit nicht mit erheblichem Erythrozyten-Verlust verbunden ist (14, 45). Bei den häufig vorkommenden Mischformen von Volumen- und Erythrozytenmangel ist es evtl. notwendig, einige Stunden nach der Zufuhr eines Plasmaersatzmittels eine Vollblut- oder Erythrozytenkonzentrat-Transfusion zur Vermeidung einer Anämie vorzunehmen (14, 45).

1.2. Plasmaersatzmittel

Plasmaersatzmittel sollten, um ihre Funktion zu erfüllen,

1. mindestens den gleichen kolloidosmotischen Druck wie Blutplasma haben und blutisoton sein,
2. eine ausreichend lange Verweildauer in der Blutbahn haben
3. entweder harngängig sein oder im Organismus metabolisiert werden können und nicht gespeichert werden,
4. pharmakologisch inert sein, d.h. neben ihren physikochemischen Eigenschaften als onkotisch wirksame Substanzen keine biologische Wirkung haben,
5. die Viskosität des Blutes nicht erhöhen und
6. temperaturunempfindlich, lange lagerfähig und billig herzustellen sein (14).

Plasmaersatzmittel entstammen verschiedenen chemischen Stoffgruppen:

1. Polyvinylpyrrolidon (synthetisches Polymerisat)
2. Dextrane (Glucopolysaccharide)
3. Gelatine-Präparate (Polypeptid-Polymerisate)
4. Hydroxyaethylstärke

1.2.1. Polyvinylpyrrolidon

Polyvinylpyrrolidon war das erste in großem Umfang eingesetzte Plasmaersatzmittel, wurde aber ebenso wie Pektin und Acacia wegen nachgewiesener irreversibler Gewebsspeicherung und schwerwiegenden morphologischen und funktionellen Organstörungen aus dem Handel gezogen(3,75).

1.2.2. Dextran

Dextran wird durch Hydrolyse von durch Bakterien der Leuconostoc-Gruppe synthetisierter Glucopolysaccharide gewonnen(14). Klinisch kommen hauptsächlich Dextran 40 (Rheomacrodex^{R}) und Dextran 60 (Macrodex^{R}) zur Anwendung. Die Kreislaufwirkungen von Dextran 60 sind in etwa zu vergleichen mit denen von Hydroxyaethylstärke 450 000 (HES 450/0,7). Dextrane bewirken unter anderem eine kolloidspezifische Hemmung der Gerinnungsaktivitäten und führen zu einer Senkung der Gerinnungsbereitschaft (24). Da im Anfang einer Volumenmangelsituation eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft vorliegt, liegt es nahe, in dieser Phase Dextran-Präparate anzuwenden. Jedoch schon eine Stunde nach Eintritt eines Volumenmangels kommt es sowohl zur Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) als auch zu einem Thrombozythensturz. Deshalb ist Dextran wegen seiner gerinnungshemmenden Wirkung bereits nach einstündiger Schockdauer aufgrund einer drohenden haemorrhagischen Diathese kontraindiziert (24). Die Pathergiequote liegt niedriger als die von Gelatine-Präparaten, jedoch höher als die von HES 450. Die Reaktionen verlaufen meist schwerer und können schon nach Infusion von wenigen ml auftreten (4,14,41,66).

1.2.3. Gelatine

Gelatine-Präparate (aus tierischem Kollagen gewonnene Polypeptidpolymerisate) sind in verschiedenen Handelsformen als Oxypolygelatine (Gelifundol^{R}), als modifizierte flüssige Gelatine in Elektrolytlösung (Plasmagel^{R}) und als Harnstoff-Gelatine-Polymerisat (Haemaccel^{R}) auf dem Markt. Durch ihren hohen Prozentsatz an niedermolekularen Fraktionen haben sie eine durchweg geringere Verweildauer in der Blutbahn als Dextran und HES 450 000 (14,35). Anaphhylaktoide Reaktionen sind häufiger als

nach Infusion von Dextran, verlaufen jedoch meist leichter (41). Wegen des hohen Gehaltes an Calcium ist bei volldigitalisierten Patienten Vorsicht geboten (41,45,68).

1.2.4. Hydroxyaethylstärke HES 450/0,7

Das Kolloid HES ist - ebenso wie Dextran - ein Polysaccharid und wird aus Sorghum-Stärke gewonnen (14,54). Gewöhnliche Stärke besteht aus zwei verschiedenen Polymeren, Amylose und Amylopektin, und wird in der Blutbahn sehr schnell durch α-Amylase abgebaut. Die intravasale Verweildauer beträgt ca 10 Minuten, innerhalb von 60 Minuten ist der größte Teil eliminiert (74,79). Sie ist daher zur Infusion nicht geeignet . Deshalb wurde nach Stärke-Derivaten mit verzögerter Hydrolyse gesucht. Bezüglich Physikochemie und Toxizität erwies sich HES 450 am geeignetsten (79).
Da bei normaler Stärke die linearen Amylosemoleküle ausfallen oder gelieren, werden für die Herstellung von HES nur sogenannte wachsartigen Stärken mit einem Amylopektinanteil von über 90% (z.B. in Mais und Sorghum) verwendet. Amylopektin ist ein α-1-4- und α-1-6-verzweigtes, kompaktes, buschartiges Polymer und soll in Lösung stabiler sein als Amylose, wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Glykogen mit Blutelementen weniger stark reagieren und seltener nachteilige Reaktionen auslösen (74,79). Um die Hydrolyse des Amylopektins durch die α-Amylase auf ein Minimum zu reduzieren und um dadurch den Volumeneffekt des Kolloids lange zu erhalten, werden in die Amylopektinmoleküle Hydroxyaethylgruppen eingebaut. Um eine gleichmäßige Hydroxyaethylierung zu erreichen werden zunächst die Stärkekörner durch Säure bis zu einem mittleren Molekulargewicht von 450 000 gespalten. Danach wird das Amylopektin-Hydrolysat in alkalischer Lösung mit Aethylenoxid behandelt, wobei Hydroxyaethylgruppen an die Kohlenstoffatome C_2, C_3 und

C_6 des Glucosemoleküls aetherartig gebunden werden. Die meisten Hydroxyaethylgruppen sitzen am C-Atom 2, wo sie die Amylaseaktivität am stärksten hemmen. Die Umsetzung mit Aethylenoxid wird bis zu einem Substitutionsgrad von 0,7 durchgeführt, das heißt, 10 Glucoseeinheiten tragen im Durchschnitt 7 Hydroxyaethyl-Gruppen. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Extraktion der toxischen Nebenprodukte Aethylenglykol und 2-Chloraethanol mittels Acetonwaschung (17,74,79).

Physikalisch-chemische Spezifikation von HES 450/0,7 (17)

Substitutionsgrad	DS:	0,7 - 0,8
Zahlenmittel des Molukulargewichts	$\overline{M}_n$:	ca. 71 000
Gewichtsmittel des Molekulargewichts	$\overline{M}w$:	450 000
Molekulargewichts-verteilung		10 000 - 2 500 000 90% zwischen 10 000 und 10^6
Wasserbindungs-kapazität		ca. 14 ml/g (in vivo) ca. 10 ml/g (in vitro)
Osmolarität		310 mosm/l
Intrinsic viscosity Viskosität		0,23 - 0,27 (dl/g bei 25°C) ca. 4,5 (cp)
pH		5,0 - 7,0
Konzentration		6% HES in 0,9% NaCl-Lösung oder in Elektrolytlösung

Aus der Wahl des mittleren Molekulargewichts und des Substitutionsgrades resultiert für HES 540/0,7 ein intravasaler Volumeneffekt, der dem menschlichen Serumalbumin vergleichbar ist (17,79). Kilian (35) berichtet von einer noch nach vier Stunden post infusionem über dem Ausgangswert liegenden Volumenwirkung der HES. Metcalf (17) fand 6 Stunden nach Infusion von 1000 ml HES 450 bei chirurgischen Patienten ein noch um 500 ml erhöhtes Plasmavolumen (Volumenhalbwertszeit 6 Stunden). Thompson (74) bestimmte bei Hunden eine Halbwertszeit von 7,7 Stunden nach Infusion von 25 ml HES/kg KG. Die initiale Volumenwirkung von HES ist vergleichbar derjenigen von Dextran 70, die Vermehrung des Blutvolumens hält jedoch durch HES länger an (74,79). Nach Lazrove (47) bewirkten die Infusionen von 500 ml HES bzw. 500 ml Humanalbumin 5% bei hypovolämischen postoperativen Intensivpatienten eine ausgeprägte Verbesserung des Plasmavolumens und einen vorübergehenden Anstieg der arteriellen und venösen Drucke, ohne daß sich die beiden Kolloide signifikant unterschieden. Von ähnlich günstiger Beeinflussung der Hämodynamik berichten auch Kilian (35), Lamke (46) und Thompson (73). Zur Beurteilung der Volumenwirkung von HES führte Hölscher (30) einen Versuch durch, bei dem Wistarratten einen Blutvolumenersatz bis zu einem Hämatokrit von 20% ohne signifikante Abweichung des Blutvolumens überlebten. Jesch et al. (33) reduzierten bei splenektomierten Hunden durch isovolämische Hämodilution den Hk auf 10%. Selbst bei dieser extremen Blutverdünnung überlebten die Versuchstiere. Köhler (38) beschreibt nach Infusion von HES 450 einen initialen Plasmavolumenanstieg, dann einen Abfall bis zur zweiten Stunde nach Infusion und eine erneute signifikante Zunahme des Plasmavolumens nach der vierten Stunde. Diesen Volumenzweiteffekt erklärt er sich in erster Linie als Folge der intravasalen enzymatischen Hydrolyse von HES durch die Serumamylase, wodurch sich in kurzer Zeit die Zahl

onkotisch wirksamer Teilchen erhöht. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war dieser Effekt nicht zu beobachten, da die initial rasche Elimination nierengängiger HES-Partikel und der damit verbundene Volumenabfall fehlten. Die Erhöhung des Plasmavolumens bestand jedoch unabhängig von der Nierenfunktion über 12 Stunden (38).

1.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Hydroxyaethylstärke 450/0,7 scheint die an Plasmaersatzmittel gestellten Forderungen wie
- ausreichend lang anhaltende intravasale Persistenz und Volumenwirkung,
- Erzeugung eines dem Blutplasma mindestens entsprechenden kolloidosmotischen Druckes,
- keine Erhöhung der Blutviskosität,
- lange Lagerfähigkeit, Temperaturunempfindlichkeit sowie Wirtschaftlichkeit in der Herstellung

zu erfüllen.
Ziel dieser Arbeit ist es, der Frage nachzugehen, ob und wieweit HES 450/0,7 folgende weiter geforderten Eigenschaften besitzt:
- Plasmaersatzmittel müssen entweder harnfähig sein oder im Organismus metabolisiert werden können und sollen nicht gespeichert werden.
- Sie sollen pharmakologisch inert sein, das heißt, neben ihren physiko-chemischen Eigenschaften als onkotisch wirksame Substanzen keine biologische Wirkung haben.

HES 450/0,7 wird aus Amylopektin gewonnen, ist in Aufbau und Struktur dem Glykogen ähnlich und wird durch die im Serum zirkulierende α-Amylase gespalten. Die Serumamylase spaltet als Endoglykosidase α-1-4-glucosidische Bindungen der Amylose, des Amylopektins und des Glykogen.

Da sich ihre Wirkung statistisch auf das Gesamtmolekül verteilt, entstehen solche Stärkemoleküle, Polysaccharidbruchstücke, die als Dextrine bezeichnet werden. Der Abbau durch die α-Amylase geht jedoch bis zu den Disacchariden Maltose (α-Glc(1→4)Glc) bzw. Isomaltose (α-Glc(1→6)Glc). Aus ungezählbaren Oligosacchariden kann auch Glucose entstehen, so können z.B. aus einem Glucose-Tetrasaccharid zwei Maltosemoleküle und ein Glucosemolekül hervorgehen. [Fig.] Dem Modell von Bär ist die Aktivität der Isomaltase in drei Segmente mindestens 5, wahrscheinlicher sogar 6 Glucosemoleküle im BBS-Molekül gebunden [11]. Rhoades et al. [12] stellten bei Inkubation von BBS mit Maltosehydrolyse fest. Es ist also denkbar, daß die bei der enzymatischen Hydrolyse von BBS durch Amylase-Abbauprodukte Maltose und Glucose metabolisiert werden und den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen.

2. Methode

Die Untersuchungen wurden an 11 männlichen Patienten vorgenommen, die sich orthopädischen Routineoperationen unterziehen mußten. Sie waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 28 und 67 Jahre alt, hatten ein Gewicht zwischen 72 und 117 kg und eine Körpergröße zwischen 166 und 184 cm (siehe Tabelle 1).

Während der Operationsvorbereitung bekamen die Patienten 500 ml Hydroxyaethylstärke 450/0,7 (Plasmasteril®) infundiert. Die Infusionszeit betrug zwischen 20 und 30 Minuten. Außerdem erhielten sie während der Operation als Infusion Elomel® und Elomel® OP-G 6% oder HL 5, Tutofusin HG® 5% und teilweise Humanalbumin 5% 250 ml. Die Infusionen, sowie Prämedikation und Narkoseart sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Die Entnahme des zu untersuchenden Blutes erfolgte aus der für die Infusion liegenden Plastikverweilkanüle bzw. durch Venenpunktion. Bei jedem Patienten wurden drei Blutproben entnommen,

1. unmittelbar vor der HES 450/0,7-Infusion,
2. sofort nach Beendigung der Infusion und
3. 24 Stunden nach der zweiten Entnahme mittels Punktion der Vene.

Dabei wurde bei Entnahme aus der Plastikverweilkanüle die ersten 2 ml verworfen.

Die Proben für die Glucose- und Maltosebestimmungen wurden sofort nach Entnahme mit Perchlorsäure enteiweißt und in Eis abgekühlt. Die Analyse der Glucoseproben erfolgte sofort im Labor, die Proben für die Maltosebestimmung wurden zentrifugiert, der Überstand mit 1-n-Kaliumhydroxyd neutralisiert und bis zur Bestimmung eingefroren.

Die Proben für die Bestimmung der Amylase wurden zentrifugiert, das Serum wurde abpipettiert und ebenfalls bis zur Bestimmung eingefroren.

Tabelle 1

Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Diagnose und Operation
42	78	182	Revision der Wurzel L5/S1
35	78	183	Coxarthrose rechts, Varisierungsosteotomie
28	72	180	Tumor im rechten Femur, Tumorexstirpation
48	78	174	Metallentfernung, Anbohrung des Hüftkopfes
49	82	176	Gonarthrose, Valgisierungsosteotomie
59	78	173	Revision des rechten Schultergelenks
31	78	169	Tarsaltunnelsyndrom, Neurolyse
53	100	184	Bakerzystenrezidiv, Tumorexstirpation
50	84	169	Metallentfernung am rechten Oberschenkel
67	85	166	Gonarthrose, Schlittenprothese
60	117	173	Gonarthrose rechts Valgisierungsosteotomie
47,5	84,5	175,3	Mittelwert $\bar{x}$

Tabelle 2

Prämedikation	Narkose	Infusionen zusätzlich zum Plasmasteril^{R}(ml)
Atropin Thalamonal	ITN	OPG 6%(500) HA 5%(250) Elomel(500)
Atropin Thalamonal	PDA	Elomel(500) OPG 6%(200)
Atropin Thalamonal	PDA	Elomel(500) HL 5(300)
ø	Spinal-anaesthesie	Elomel(1000)
Atropin Thalamonal	PDA N_2O/O_2-Sonde	Elomel(500)
Atropin Thalamonal	ITN Plexusblock.	Elomel(500) HA 5%(250)
Atropin	ITN	Elomel(500)
Thalamonal	PDA	Elomel(500)
Atropin Thalamonal	ITN PDA	Elomel(250) Tutofusin^{R}HG 5%(100)
Valium 10 mg	PDA	Elomel(500) HL 5 (500)
Atropin Thalamonal	ITN	OPG 6%(500) HA 5%(250) Elomel(500)

ITN = Intubationsnarkose, PDA = Periduralanaesthesie
HA 5% = Humanalbumin 5%, HL 5 = Elomel^{R}HL 5 salvia
OPG 6% = Elomel^{R}OP G 6% salvia

Für die Bestimmung der Urinwerte wurde während der ersten 24 Stunden nach der Operation die ausgeschiedene Harnmenge gesammelt. Die Uringlucosewerte wurden sofort analysiert, zur Maltose- und Amylasewertbestimmung wurden die Proben eingefroren.

2.1. Laboruntersuchungen

2.1.1. Glucose

Die Glucose-Werte wurden mit der Gluc-DH^{R}-Methode System 14055 der Firma Merck, Darmstadt, bestimmt.
Prinzip: Die Glucosedehydrogenase katalysiert unter Zusatz von Mutarotase als Reaktionsbeschleuniger die Oxidation von Glucose nach folgender Gleichung:

$$\text{D-Glucose} + \text{NAD} \longrightarrow \text{D-Gluconolacton} + \text{NADH} + \text{H}^{+}$$

Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional.
Die Glucose wurde aus Vollblut bestimmt. 1 ml Blut wurde in 5 ml 0,33-m Perchlorsäure enteiweißt und dann zentrifugiert. Vom klaren Überstand wurden 0,2 ml in 2 ml Reaktionslösung (0,12 mol/l Phosphatpuffer pH7,6, o,15 mol/l NaCl, 5,2 kU/l Gluc-DH, 0,11 kU/l Mutarotase, 1,1 mmol/l NAD) pipettiert, gemischt und bei Zimmertemperatur etwa 15 Minuten inkubiert. Danach wurde die Extinktion des Inkubationsansatzes gegen einen Leerwert (o,2 ml Perchlorsäure + 2 ml Reaktionslösung) bei einer Wellenlänge von 340 nm photometrisch gemessen. Der Extinktionswert wurde infolge der Verdünnung der Probe mit dem Faktor 10,309 multipliziert, um das Ergebnis in mmol/l Glucose zu erhalten.
Die Urinproben wurden laut Anleitung nicht enteiweißt, sondern mit Aqua bidest. 1 + 10 verdünnt, in Reaktionslösung inkubiert und ebenfalls bei 340 nm photometrisch bestimmt. Die Extinktionswerte wurden mit dem Faktor 19,2 multipliziert und man erhielt das Ergebnis in mmol/l.
Um das Ergebnis in mmol/24 h zu erhalten, wurden die Konzentrationen mit der Urinmenge multipliziert.

2.1.2. Maltose

Die Bestmmung der Maltosewerte erfolgte nach der Methode von I.Gutmann in "Methoden der enzymatischen Analyse"(20).
Prinzip:

$$\text{Maltose} + H_2O \xrightarrow{\alpha\text{-Glucosidase}} 2\ \text{Glucose}$$

$$2\ \text{Glucose} + 2\ \text{ATP} \xrightarrow{\text{Hexokinase}} 2\ \text{Glucose-6-P}$$

$$2\ \text{Glucose-6-P} + 2\ NADP^+ \xrightarrow{\text{Glc-6-P-DH}} 2\ \text{Gluconat-6-P} + 2\ \text{NADPH} + 2\ H^+$$

Das in der dritten Reaktion gebildete NADPH, gemessen an der Extinktionszunahme bei 340 nm, ist der aus Maltose gebildeten Glucosemenge proportional. Dabei entsprechen 2 µmol NADPH 1 µmol Maltose.
Zur Bestimmung wurde 1 ml Vollblut in 4 ml 0,4-n Perchlorsäure enteiweißt, zentrifugiert und ein Überstand von 2 ml abpipettiert. Dieser Überstand wurde mit 1-n KOH neutralisiert, nochmals zentrifugiert und der klare Überstand davon bis zur Bestimmung eingefroren.
0,5 ml dieses Zentrifugates wurden mit 0,5 ml Acetatpuffer und 0,02 ml α-Glucosidase-Suspension gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach kam das Testvolumen 3 Minuten in ein kochendes Wasserbad. Nach nochmaliger Filtrierung wurden 0,2 ml der Lösung zu 3 ml Triaethanolamin-Puffer, 0,1 ml NADP-Lösung und 0,1 ml ATP-Lösung in eine Küvette pipettiert, gemischt und die Extinktion E_1 bei 340 nm abgelesen. Anschließend wurden 0,02 ml der Hexokinase/Glc-6-P -Suspension zugefügt, der Testansatz gemischt, und nach Beendigung der Reaktion nach ca. 20 Minuten der Extinktionswert E_2 abgelesen. Infolge der Verdünnung der Proben durch Enteiweißung, Neutralisation und die Inkubationslösung mußte die Differenz der Extinktionswerte mit den Verdünnungsfaktoren

multipliziert werden, um das Ergebnis in µmol/l Glucose zu erhalten. Bei der Bestimmung wurden die Glucosewerte des Blutes miterfasst. Deshalb mussten die vorher bestimmten Blutglucosewerte von den bei der Maltosebestimmung gemessenen Glucosewerten abgezogen werden.
Da aus 1 Mol Maltose 2 Mol Glucose entstehen, war bei der Berechnung der Maltose das Ergebnis durch 2 zu dividieren.

2.1.3. Amylase

Die Amylaseaktivität wurde mit dem Phadebas^{R} Amylase Test der Firma Pharmacia Diagnostics, Uppsala, bestimmt. Testprinzip: Die zu bestimmende α-Amylase hydrolysiert ein blau gefärbtes, durch Quervernetzung wasserunlösliches Stärkepolymer zu wasserlöslichen blauen Fragmenten. Die Absorption der durch die löslichen Stärkebruchstücke blau gefärbten Lösung ist direkt von der Aktivität der Amylase in der Patientenprobe abhängig.
Zur Analyse wurden 200 µl Serum und 4 ml destilliertes Wasser in ein Zentrifugenröhrchen pipettiert, welches dann 5 Minuten in ein 37°C warmes Wasserbad kam. Bei dem Testgang wurde eine Leerprobe mit 4,2 ml Wasser mitgeführt. Nach der Vorinkubation gab man mit einer Pinzette eine Tablette Testsubstrat in jedes Röhrchen und mischte es kräftig 10 Sekunden lang. Danach wurden die Proben im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Nach genau 15 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ml 0,5-m NaOH gestoppt. Anschließend wurde die Probe 5 Minuten zentrifugiert, der blaue Überstand in eine Meßküvette pipettiert um dann die Absorption bei 620 nm photometrisch zu messen. Beim Testgang war immer darauf zu achten, die Proben nie mit Speichel oder Schweiß in Berührung zu bringen.
Von den Extinktionswerten wurde der Leerwert subtrahiert. Mittels einer der Testpackung beiliegenden Standardkurve konnten dann die Ergebnisse in U/l ermittelt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Statistik

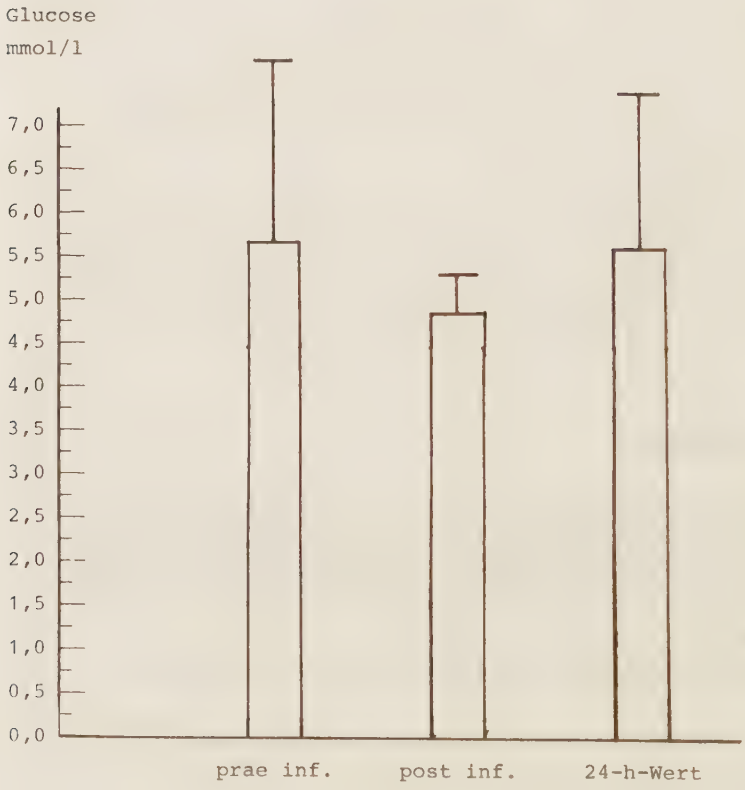
Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurden die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen s aus den Einzelwerten vor, nach und 24 Stunden nach der Infusion berechnet.
Außerdem wurde der t-Test für korrelierende Stichproben angewandt. Da in der Untersuchung Paare von Beobachtungswerten vorliegen, handelt es sich hier um eine abhängige Stichprobe (9), wobei Aufschluß gegeben werden soll, ob verschiedene Bedingungen unterschiedlichen Einfluß auf die Größe der untersuchten Zufallsvariablen ausüben.
Von jedem Parameter wurden die Mittelwerte der Ergebnisse prae infusionem, post infusionem und 24 Stunden post infusionem innerhalb der Gesamtgruppe miteinander verglichen. Dabei wurden Differenzen mit einem p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant angenommen.

3.2. Glucose

Die Serumglucosewerte fielen während der Infusion um durchschnittlich 0,81 mmol/l von 5,66 mmol/l prae infusionem auf 4,85 mmol/l post infusionem. Der 24-Stunden nach Infusion gemessene Wert lag durchschnittlich bei 5,60 mmol/l.
Die Veränderungen der Werte waren nicht signifikant.

Glucose

Entnahmezeitpunkt	prae inf.	post inf.	24-h-Wert
Mittelwert $\bar{x}$ (mmol/l)	5,66	4,85	5,60
Standardabweichung s	2,111	0,485	1,791



3.3. Maltose

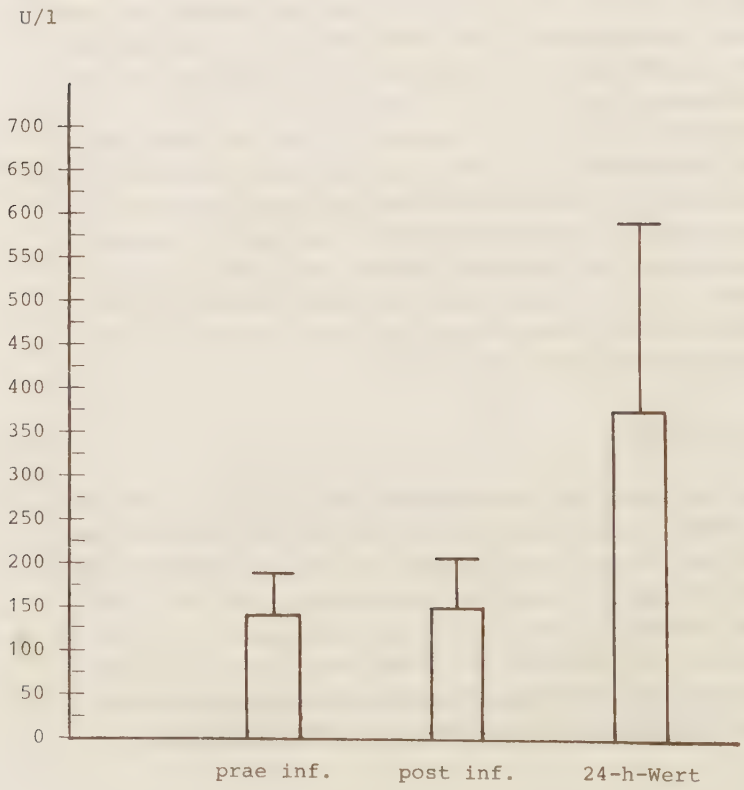
Die Veränderungen der Blutmaltosekonzentrationen waren sehr verschieden. Der Maltoseblutspiegel stieg bei fünf Patienten vom prae-Infusionswert zum post-Infusionswert, lag nach 24 Stunden jedoch unter dem Ausgangswert. Bei vier Patienten fiel die Konzentration der Maltose von prae- nach post-infusionem ab und stieg zum 24-Stunden Entnahmezeitpunkt wieder an, bei zwei über, bei zwei unter den Ausgangswert. Einmal fiel die Konzentration der Maltose sowohl von prae- nach post-infusionem, wie auch zum 24-Stunden-Wert. Bei einem Patienten stieg der Wert vom ersten zum zweiten und vom zweiten zum dritten Entnahmezeitpunkt.
Die Durchschnittswerte zeigen ein leichtes Ansteigen, die Streubreite ist jedoch äußerst groß. Sie nimmt vom Zeitpunkt vor der Infusion zum post-Infusionswert und von diesem zum 24-Stunden-Wert enorm zu. Die Standardabweichung des 24-Stunden-Wertes ist größer als der Wert selbst. Es zeigt sich also keine Tendenz der Maltosekonzentrationsveränderungen über 24 Stunden nach Infusion von 500 ml HES 450/0,7.

3.4. Amylase

Die Aktivität der Serumamylase betrug vor der Infusion im Durchschnitt 138,3 U/l, stieg bis zum Zeitpunkt nach der Infusion geringfügig auf 148,6 U/l und lag 24 Stunden nach der Infusion mit durchschnittlich 375,4 U/l über doppelt so hoch wie vor der Infusion.
Der Aktivitätsanstieg von prae- nach post-infusionem war auf dem 5%-Niveau, der Anstieg vom post-Infusions- zum 24-Stunden-Wert auf dem 1%-Niveau signifikant.

Serumamylase

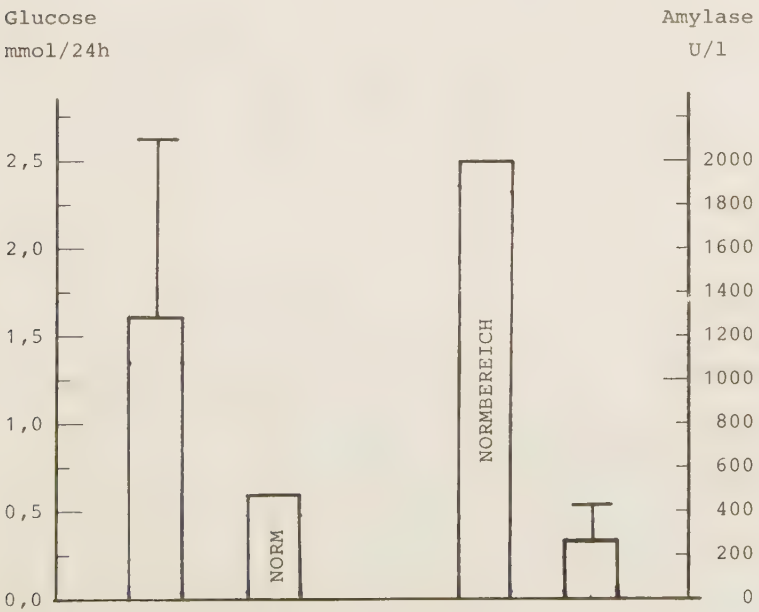
Entnahmezeitpunkt	prae inf.	post inf.	24-h-Wert
Mittelwert $\bar{x}$ (U/l)	138,3	148,6	375,4
Standardabweichung s	45,7	52,3	213,6



3.5. Glucose und Amylase im 24-Stunden-Sammelurin

Der durchschnittliche Wert der im 24-Stunden-Sammelurin ausgeschiedenen Glucose lag mit 1,581 mmol/24 h über dem Zweieinhalbfachen der Norm.
Die im 24-Stunden-Urin gemessene Aktivität der Amylase betrug durchschnittlich 273 U/l, was dem unteren Normbereich entspricht.

	Glucose (mmol/24h)	Amylase (U/l)
Mittelwert $\bar{x}$	1,581	273
Standardabweichung s	1,040	177,8
Normalwert	0,1 - 0,6	170 - 2000



Glucose

prae inf.	post inf.	24-h-Wert	
5,39	5,48	4,65	
5,18	4,89	4,92	
4,77	5,30	4,40	
4,42	4,81	7,12	
7,40	4,70	10,18	
4,52	4,95	5,93	
4,51	4,77	4,80	mmol/l
11,33	4,92	3,98	
6,01	5,64	6,23	
3,76	3,85	5,30	
4,97	4,48	4,12	
$\bar{x}$ 5,66	4,89	5,60	
s 2,111	0,486	1,791	

t-Test

Vergleich	/p/	$P_{0,05;10}$	Signifikanz
prae inf. - post inf.	1,22	2,23	Ø
post inf. - 24-h-Wert	1,24	2,23	Ø

Maltose

	prae inf.	post inf.	24-h-Wert	
	349,5	417,0	9,0	
	479,5	750,0	431,5	
	234,0	10,0	838,5	
	523,0	539,0	122,0	
	422,5	138,5	1534,0	
	465,5	331,0	364,5	µmol/l
	31,5	243,5	0,0	
	175,0	56,5	125,0	
	342,0	774,0	0,0	
	511,0	283,0	131,5	
	0,0	530,0	744,0	
$\bar{x}$	321,2	370,2	390,9	
s	187,18	258,94	479,14	

Amylase

prae inf.	post inf.	24-h-Wert	
76	84	220	
100	115	250	
175	180	470	
66	66	170	
185	185	400	
195	230	580	(U/l)
185	220	290	
105	120	300	
140	155	900	
155	150	360	
140	130	190	
$\bar{x}$ 138,3	148,6	375,4	
s 45,7	52,3	213,6	

t-Test

Vergleich	/p/	$p_{0,05;10}$	signifikant auf
prae inf. - post inf.	2,308	2,23	5%-Niveau
		$p_{0,01;10}$	
post inf. - 24-h-Wert	3,887	3,17	1%-Niveau
prae inf. - 24-h-Wert	3,990	3,17	1%-Niveau

Glucose und Amylase im 24-Stunden Sammelurin

Glucose		Amylase	
1,220		30	
1,246		30	
0,526		520	
0,811		336	
1,423		320	
1,940	mmol/l	392	U/l
0,744		30	
4,199		336	
1,740		336	
1,970		400	
$\bar{x}$ 1,581		273	
0,1 - 0,6	Normalwert	170 - 2000	

4. Diskussion

4.1. Veränderungen der Kreislaufparameter

Nach Infusion von HES 450/0,7 kommt es infolge der intravasalen Volumenauffüllung zur signifikanten Erhöhung des zentralvenösen Druckes (11,16,18,27,47) und des kolloidosmotischen Druckes (16,18,27,47)und damit zu einer volumenstabilisierenden Wirkung, die deutlicher ausgeprägt ist und länger anhält als nach Infusion von Humanalbumin 5%.
Außerdem zeigt sich eine signifikante Zunahme des Herzzeitvolumens und des Schlagvolumens (11,18,27,47). HES bewirkt - ähnlich wie Humanalbumin und im Gegensatz zu körperfremden Volumenersatzmitteln - trotz ausreichender Steigerung der Gesamtperfusion eine nur geringe Steigerung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (16,17,35,47). Herzfrequenz und mittlerer arterieller Druck steigen nur unwesentlich an (11,18,27,47). Der Herzindex wird während des Volumenanstiegs signifikant gesteigert (16, 27,47). Der Anstieg ist nicht so stark wie nach Infusion von Humanalbumin 5%, die Wirkung hält jedoch länger an. HES führt zur Herabsetzung des peripheren und pulmonalen Widerstandes und verbessert die Perfusion im Niederdrucksystem der Lungenstrombahn (17,27). Sauerstofftransport, -extraktion und -verbrauch steigen zwar signifikant über die Präinfusionswerte, sie sind jedoch im Vergleich mit den Effekten der Hämodynamik und des Blutvolumens geringfügig und von kurzer Dauer (47). Nach Jesch (33) und Steinbreithner (72) soll die Gewebsoxygenierung bei limitierter Hämodilution mit HES 450/0,7 bis zu einem Hämatokrit von 20% nicht beeinträchtigt sein. Kraatz (44) beschreibt die präoperative isovolämische Hämodilution mit einem HES 450/0,7/Albumin-Gemisch als geeignete Methode, einen intraoperativen Blutverlust bis maximal 2000 ml autolog zu ersetzen.

Das hohe mittlere Molekulargewicht sowie die breite Molekulargewichtsverteilung haben keinen negativen Einfluß auf die rheologischen Eigenschaften des Blutes (53), sondern sie verbessern sie, so Thompson (77), durch ihren hämodilutorischen Effekt. Die rheologischen Eigenschaften der HES 450/0,7 ähneln denen von niedermolekularen Dextranen, da ihr Molekül offensichtlich kugelförmig ist(14). Watzek (80) beschreibt nach Hämodilution mit HES 450/0,7 eine deutliche Senkung der Vollblutviskosität und eine daraus folgende Flow-Verbesserung in den peripheren Gefäßen.

4.2. Nierenfunktion

HES 450/0,7 verbessert die Nierenfunktion und die Harnflußraten (16) und zeigt unabhängig vom Hämatokrit eine nierengefäßerweiternde Wirkung (26,58). Die Mikrozirkulation wird gesteigert (26,58), die Elektrolytausscheidung erhöht (26,27) und es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Kreatinin-Clearance (26,27,80). Die Diurese ist nicht wie nach Dextraninfusion eingeschränkt, sondern erhöht (26,27,63,80). Köhler (40) untersuchte die Ausscheidung von HES 450/0,7 bei Nierenkranken und stellte fest, daß klinisch relevante Verlangsamung der HES-Elimination erst bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 2 ml/min zu beobachten ist. HES soll laut Thompson (79) keine obstruktiven Nephropathien erzeugen, wie sie durch Dextran 40 ausgelöst werden können. Das Vorkommen eines akuten Nierenversagens ist nicht bekannt. Als Grund dafür diskutiert Köhler (41) die Möglichkeit einer protektiven Wirkung durch die Bildung eines hochmolekularen Enzym-Substrat-Komplexes zwischen Serumamylase und HES-Fragmenten. Infolge dieser Komplexbildung passiert vergleichsweise wenig HES pro Zeiteinheit die Nieren. Die symptomatische Behandlung eines nephrotischen Syndroms kann nach Köhler (41) mit

HES 450/0,7 wesentlich effektiver sein als mit Humanalbumin.

4.3. Blutgerinnung

Die Blutgerinnung wird durch HES 450/0,7 im Sinne einer leichten Verzögerung innerhalb physiologischer Schwankungsbreite beeinflußt (17,59).
Die Thrombozytenaggregationsneigung und Aggregationsgeschwindigkeit sind vermindert (16,17,22,24,41,59,60,76). Die Aggregationshemmung ist durch einen kolloidspezifischen Effekt (coating) zu erklären: Die Thrombozyten und das Gefäßendothel werden durch Kolloide umhüllt, die Plättchenadhäsivität wird leicht vermindert (16,17,22,24, 41,74,76). HES wirkt durch den Coating-Effekt dem intraoperativen Thrombozytenabfall und somit der intraoperativen Verbrauchsreaktion entgegen (16,60). Die Thrombozytenzahl bleibt im wesentlichen unverändert (57,59,60). Die Hydroxyaethylstärke normalisiert auch die gesteigerte plasmatische Gerinnung und weist antithrombotische Eigenschaft auf (16,60). Der Quickwert zeigt einen Abfall um durchschnittlich 10%, was im Rahmen der Verdünnung erklärbar ist, und nähert sich am zweiten postoperativen Tag wieder dem Ausgangswert (59,63). Außerdem kommt es am operativen und ersten postoperativen Tag zu einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit und zu einer Verkürzung der Thrombinzeit (17,59). Der Fibrinogenspiegel steigt nach einem Abfall am Operationstag im weiteren Verlauf wieder an (59). Die Blutungszeit ist verlängert (41, 76). Nach Infusion von 30 ml HES/kgKG bei Hunden wurde an Standardinzisionen eine Blutungszeitverlängerung um das 3,3-fache gemessen. Zum Vergleich: Dextran 40 bewirkt 5,1-fache, Dextran 70 7,1-fache Verlängerung der Blutungszeit. Auch fand sich eine Steigerung des Blutverlustes: Nach Blutersatz mit HES um das 5-fache, mit Dextran 40 um das 40-fache und mit Dextran 70 um das 25-fache (16, 76,79).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht, Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte verändern sich entsprechend dem Verdünnungseffekt (59). Kleine (36) fand, daß eine Blutvolumensubstitution mit HES bis zu 20% zu keiner Beeinträchtigung der serologischen Blutgruppenbestimmung für das ABO- und Rh-System führt.

4.4. Anaphylaktoide Reaktionen

HES führt wahrscheinlich aufgrund ihrer glykogenähnlichen Struktur nur selten zu anaphylaktoiden Reaktionen (4). So berichten Beez und Dietl (4) für den Zeitraum von Januar 1974 bis Juni 1977 von einer Häufigkeit schwerer Zwischenfälle der Typen III und IV von 0,0004% bei 550350 umgesetzten HES-Einheiten und von 0,0041% für Dextran 70 bei 458924 umgesetzten Einheiten. Die Häufigkeit der Gesamtreaktionen (Typen I-IV) war nach HES-Infusion 0,0047% und nach Dextran 0,0092%. Ring et al.(62) fanden in einer prospektiven Studie eine Häufigkeit der Gesamtreaktionen nach HES-Infusion von 0,085%, nach Dextran 60/75 von 0,069% und nach Gelatine von 0,115%. Die Häufigkeit schwerer Reaktionen (Typ III und IV) betrug unter HES 0,006%, unter Dextran 60/75 0,017% und unter Gelatine 0,038% (4,16,62). Messmer und Jesch (53) geben eine Frequenz anaphylaktoider Reaktionen nach HES-Infusion von 0,08% an. Als Ursache nehmen sie eine Immunreaktion an, da 25% der Bevölkerung spontane Anti-Stärke-Antikörper aufweisen. Lorenz et al. (50) konnten bei Versuchspersonen nach rascher Infusion von HES - im Gegensatz zu Dextran und Gelatine - keine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels nachweisen. Bei einer weiteren Untersuchung mit einer sensibleren Methode zur Bestimmung des Histaminspiegels fanden sie jedoch, daß Dextran 60, Gelatine, Oxypolygelatine und auch HES 450/0,7 im Menschen mit einer gewissen Häufigkeit geringe, klinisch unbedeut-

same Histaminmengen freisetzen (49). Alle Plasmaersatzmittel, so Lorenz et al. (49,50), können anaphylaktoide Reaktionen auslösen, aber nur im Falle von Gelatine sind sie mit einer bedeutsamen Histaminfreisetzung verbunden. Somit kann nur bei Gelatine (Haemaccel^{R}) eine rationale Behandlung oder Prophylaxe dieses klinischen Risikos versucht werden (49,50). In einer randomisierten Vergleichsstudie fanden Schöning et al. (66), daß die Pathergie nicht vom Lebensalter abhängig ist, sondern direkt vom Volumenersatzmittel. Die Pathergierate über alle Altersklassen fiel vom Haemaccel^{R} mit 30% über Gelifundol-S^{R} mit 18,7%, Neoplasmagel^{R} mit 15,3%, Macrodex^{R} mit 4,7% zum Plasmasteril^{R} mit 2,7%. Rittmeyer (63) berichtet von einer allergischen Hautreaktion in einem Kollektiv von 250 Patienten, die durchschnittlich 500-1000 ml HES 450 infundiert bekamen. Die daraus resultierende Reaktionshäufigkeit von 0,4% wurde durch die Analyse von 15000 Infusionen HES 450/0,7 bestätigt (63).

Mishler (55) berichtet von 532 Normal- und CML-Spendern, die sich zur Versorgung granulozytopenischer Leukämiepatienten insgesamt 1921 Leukapheresen unterzogen haben. Durch die Zugabe von HES allein oder in Kombination mit Etiocholanolon oder Dexamethason kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Leukozytenausbeute. Nach Infusionsmengen von 187-720 ml HES pro Spende wurden keine schweren toxischen Nebenwirkungen beobachtet. Bei keinem Spender traten Sensibilisierungsreaktionen oder Blutungstendenzen auf (55).

Nach Thompson (79) sind die Zwischenfallshäufigkeiten nach HES und Dextran um zwei Größenordnungen geringer als die nach Bluttransfusionen. HES scheint von allen volämischen Kolloiden die niedrigste Rate anaphylaktoider Reaktionen zu haben (76).

Bei Prüfung an BD-Ratten und Swiss-Mäusen erwies sich HES als nicht teratogen. Hohe Dosen (50g/kgKG) führten bei trächtigen Ratten zum Abortus (32).

4.5. Abbau und Ausscheidung

Hydroxyaethylstärke wird aus den intravaskulären Kompartments mit verlängerter Retention eliminiert (56). Intravasale Persistenz und Ausscheidung von HES 450/0,7 entsprechen etwa den Werten von Dextran 60 (17).
Nach Metcalf (17) fanden sich 24 Stunden nach Infusion von 1000 ml HES 450/0,7 bei chirurgischen Patienten 39% im Urin, 38% im Kreislauf und 23% der infundierten HES vorübergehend im Körpergewebe gespeichert. Thompson (75) fand 24 Stunden nach Infusion von 25 ml HES/kgKG bei Hunden 38,2% im Intravasalraum und 31,5% im Urin ausgeschieden. Bei Ratten, die ^{14}C-HES erhielten, lag die Urinausscheidung von ^{14}C durchschnittlich bei 38,1% nach 24 Stunden, die Stuhlausscheidung betrug im selben Zeitraum 17,2% (75). Der Mensch, so Thompson (79), eliminiert HES 450/0,7 etwas langsamer als der Hund. 24 Stunden nach Infusion fanden sich noch 60% der HES im Kreislauf, die renale Ausscheidung betrug 22% (79). In anderen Untersuchungen gibt Thompson 24-h-Ausscheidungswerte im Urin von Patienten von 39% nach 1000 ml und 31% nach 500 ml HES-Infusion an (76), sowie einen Wert von 47% bei Probanden (16). Bei täglicher Infusion von 500 ml HES über einen Zeitraum von drei Tagen betrug die durchschnittliche Urinausscheidung 31% der täglichen Dosis in den nachfolgenden 24 Stunden (76). Mishler und Beez (54) berichten, daß am Ende jedes 24-Stunden-Intervalls nach jeder der über drei Tage aufeinanderfolgenden 500 ml Infusion 6%-iger Hydroxyaethylstärke die HES-Konzentration im Serum jeweils auf 57% , 60% und 65% reduziert war. Köhler (40) fand nach Infusion von 500 ml HES im Urin nierengesunder Patienten nach 12 Stunden ca. 12% der infundierten Menge. Die intravasale HES-Konzentration liegt nach Bogan et al. (17) bereits 2 Wochen nach Infusion unter 1% der infundierten Dosis.

HES-Moleküle werden in der Blutbahn durch die Serumamylase abgebaut und unterhalb eines Molekulargewichts von etwa 50000 rasch durch die Niere ausgeschieden (1, 11,17). Granath et al. (33) geben die Nierenschwelle für HES bei einem Mw 77000 an, Thompson et al.(75) bei etwa 55000 Mw.

HES wird vorübergehend in den Retikuloendothelialzellen und Leberzellen gespeichert und verursacht ein Anschwellen und eine Vakuolisierung der Nierentubuli (29,75,77, 78,79). Hölscher (29) verabreichte Kaninchen 5 mal in der Woche bis zu einer beabsichtigten Versuchsdauer von drei Wochen 50 ml 6%-HES/die und fand erhebliche Flüssigkeitsansammlungen in den großen Körperhöhlen und ödematöse Lungenveränderungen als Folgen der Kreislaufüberlastung. In Leber und Niere waren schwere hydropische Zellveränderungen nachzuweisen. In ähnlichen Untersuchungen beobachteten Lindblad und Falk (48) nach 10-tägiger Verabreichung von 50 ml 6%-HES/kg/die bei Kaninchen eine stark protrahierte Ausscheidung. Histopathologisch fanden sich im wesentlichen geschwollene,vakuolisierte, stellenweise hydropisch degenerierte und gelegentlich nekrotische Leberzellen, eine osmotische Nephrose und geschwollene, vakuolisierte Retikulumzellen in der Milz (48). Jesch et al. (34) fanden bei Patienten, die prae- oder intraoperativ 1000 ml HES 450/0,7 infundiert bekamen, 6 bis 28 Tage nach der Infusion in Stern- und Leberzellen, interstitiellen Histiozyten und in geringem Maße in Gallengangsepithelien intrazelluläre Speichervakuolen.

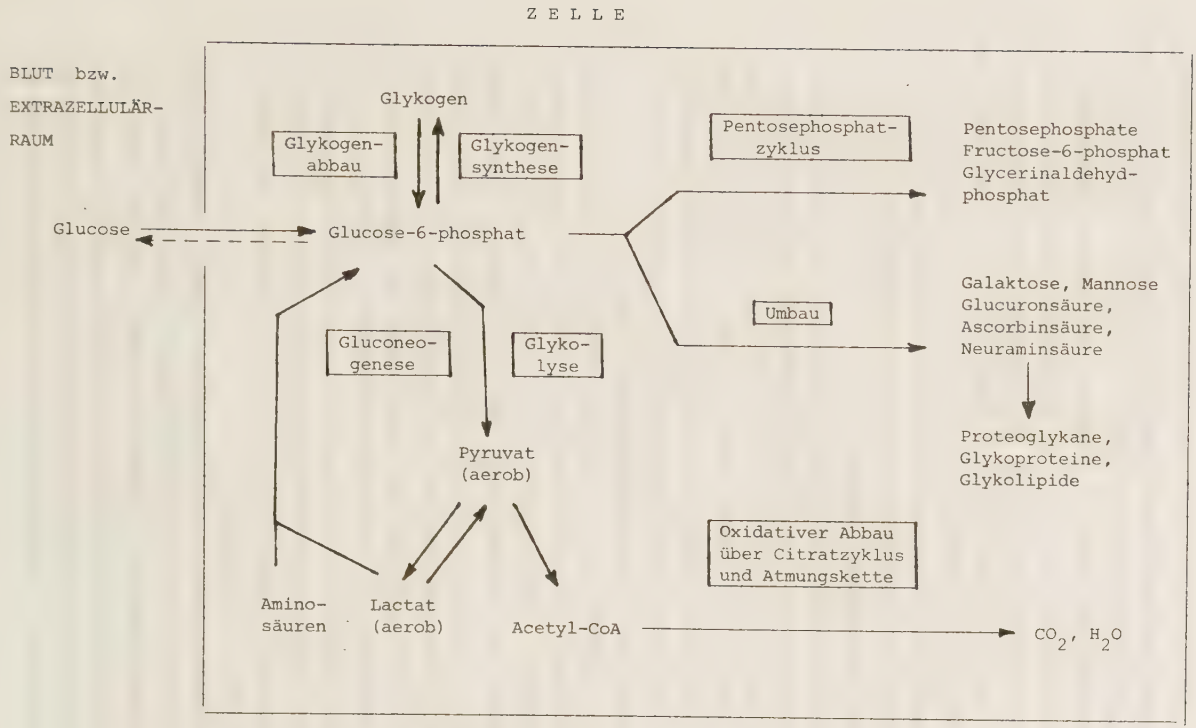
Während der vorübergehenden Gewebsspeicherung wurden von Thompson (78,79) keine Veränderungen der Zellfunktion gefunden. Der maximale renale Transport war für p-Aminohippursäure und Glukose nach HES-Infusion sogar erhöht (78,79). Nach Perfusion von isolierten Rattennieren mit Haemaccel^{R}, Dextran, Pluronic^{R} oder HES zeigten die mit HES perfundierten Nieren neben deutlich besseren Funktionsparametern die geringsten histologischen Alterationen,

insbesondere fanden sich keine verdickten Basalmembranen (15). Förster et al. (13) halten es für verhältnismäßig unwahrscheinlich, daß die intravasale Amylaseaktivität ausreichend ist, um einen stärker ausgeprägten Einfluß auf die zirkulierende HES zu entfalten. Wesentlich eher denkbar sei es, daß die Spaltung von HES und von Dextran intrazellulär stattfindet (13).
Nach Thompsons Versuchen mit Hunden (16) zeigten sich selbst nach extrem hohen Dosen HES bis 1000 ml/kgKG keine Beeinträchtigungen der Organfunktionen von Leber und Niere. Nach 6 Tagen fanden sich nur noch kleine Mengen wasserlöslicher Perjodsäure-Schiff-positiver Granula in den Kupffer'schen Sternzellen der Leber, in Milz- und Lymphknoten-Phagozyten und in Gewebsmakrophagen. Bei 30 oder 60 Tagen nach der letzten Infusion getöteten Hunden konnten in keinem Gewebe mehr HES-Granula nachgewiesen werden. Somit wird HES kontinuierlich aus Kreislauf und Gewebe ausgeschieden (16). Lindblad und Falk (48,78,79) haben durch die Erzeugung von Antikörpern gegen HES die Möglichkeit geschaffen, durch ein Immunoassay die HES-Elimination selbst nach riesigen Infusionsmengen bis zu 99,8% nachzuweisen.
Thompson et al. (75) stellten bei Inkubation von HES mit Blut Zuckerbildung fest. Beim Abbau wird HES in kleine Moleküle einschließlich der Glucose gespalten (78). Farrow (14,74) zufolge kommt es bei der Aufspaltung der HES zu einer nur minimalen Produktion von Maltose. Nach Bogan und Thompson (75) wird HES metabolisiert. Köhler (42) berichtet, daß die Serumamylase als Endoamylase vorwiegend die inneren Bindungen der Hydroxyaethylstärke, nach dem Prinzip des "multiple attack", ca. drei Bindungen gleichzeitig angreift, wodurch rasch niedermolekulare Bruchstücke entstehen. Banks et al. zufolge (2) ist die Aktivität der Serumamylase an eine Sequenz von mindestens drei, vermutlich sogar fünf unsubstituierten Glucoseresten im HES-Molekül gebunden.

Bogan (17) und Thompson (75) markierten bei ihren Versuchen die HES nur an den Hydroxyaethylgruppen durch den Einbau von ^{14}C-Atomen. Somit konnte die Verstoffwechslung von hydroxyaethylierter Glucose fast ausgeschlossen werden: Ratten, die ^{14}C-HES erhielten, atmeten weniger als 0,1% der injizierten Dosis während der ersten 6 Stunden nach Infusion aus (75), was mit Bogans Versuchenan Mäusen übereinstimmt. Wie weit jedoch die nicht hydroxyäthylierte Glucose und Maltose aus der HES verstoffwechselt wird, kann mit der von Bogan und Thompson angewandten Methode nicht bestimmt werden. Es stellt sich also die Frage, ob es beim Abbau von HES zu einem Anstieg von Glucose und Maltose im Blut kommt.

4.6. Glucose

Die Glucose und ihre phosphorylierte Form, das Glucose-6-phosphat, besitzen eine Schlüsselposition an der Verzweigungsstelle verschiedener Stoffwechselwege und nehmen eine zentrale Stelle im Stoffwechsel ein. Grundsätzlich haben alle Organe die Fähigkeit, Glucose abzubauen, können jedoch auch mit anderen Substanzen wie mit Aminosäuren und vor allem mit Fett ihren Energiebedarf decken. Lediglich das Zentralnervensystem und die Erythrozyten sind zur Erhaltung ihrer Funktionsfähigkeit unbedingt auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Das Gehirn kann in Fastenperioden in begrenztem Umfang auch Ketonkörper metabolisieren (43).
Der Blutglucosespiegel wird normalerweise durch verschiedene Regulationsmechanismen auf einem Wert zwischen 3,8 und 4,4 mmol/l (70-80 mg%) gehalten. Selbst mehrwöchiges Fasten ändert an der Höhe des Nüchternblutzuckerspiegels nur wenig. Kohlenhydrate, Lipide und Proteine unterliegen dem gleichen oxidativen Endabbau und können sich im im Energiestoffwechsel innerhalb gewisser Grenzen vertreten ("Isodynamiegesetz") (7,70). Die Umwandlungsmög-



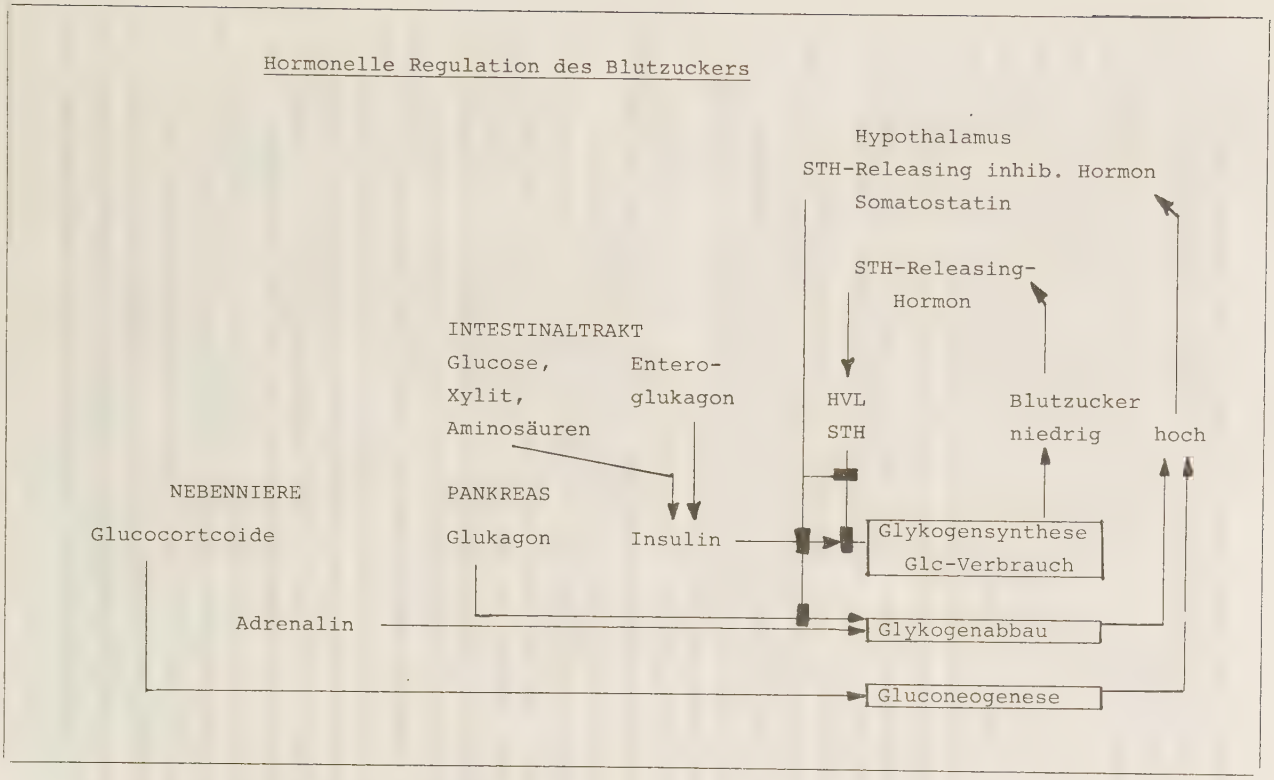
Nach Buddecke, Pathobiochemie (8)

lichkeit von Proteinen zu Kohlenhydraten (Gluconeogenese) bzw. von Kohlenhydraten in Lipide erlaubt die Herstellung und Aufrechterhaltung der zur adaequaten Versorgung der verbrauchenden Organe und Gewebe notwendigen Mengenkorrelation der Nährstoffe. Diese Umbauvorgänge vollziehen sich vornehmlich in der Leber. So wird der Blutglucosespiegel auch bei kohlenhydratfreier Ernährung zur Versorgung glucoseabhängiger Organe wie das ZNS und der Erythrozyten aufrecht erhalten. Kohlenhydratüberschüsse aus der Nahrung können andererseits als Glykogenvorrat und als Depotfett gespeichert werden.

Die Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels innerhalb der physiologischen Grenzen wird hormonell reguliert. Eine zentrale Stellung innerhalb der Glucosehomöostase nimmt das Insulin ein,dessen Sekretion aus den Inselzellen des Pankreas durch eine Reihe von Vorgängen stimuliert wird, z.B. durch Kohlenhydrataufnahme, Aminosäurenaufnahme, Sekretin- und Pankreozyminausschüttung.

Insulin erhöht die Zellpermeabilität für Monosaccharide, Aminosäuren und Fettsäuren an insulinabhängigen Organen und bewirkt eine Senkung des Blutglucosespiegels. Die Aufnahme von Glucose durch die Zellmembran in Gehirn und Leber ist jedoch insulinunabhängig. Außerdem wirkt das Insulin als Induktor von Schlüsselenzymen der Glykolyse und der Glykogensynthese. Auch kommt es zu einem erhöhten Durchsatz im Pentosephosphatzyklus. Veränderungen im Lipid- und Proteinstoffwechsel zeigen sich in einer erhöhten Syntheserate von Lipiden und Protein und einer Senkung der Konzentration freier Fettsäuren und freier Aminosäuren im Serum.

Eine Senkung des Blutzuckerspiegels führt vermutlich über Glucoserezeptoren im Hypothalamus zu einer Aktivierung von Katecholaminen, Glukokortikoiden, Glucagon und STH. Diese insulinantagonistischen, diabetogenen Hormone bewirken durch Stimulation der glykolytischen und glukoneogenetischen Schlüsselenzyme eine vermehrte Glucosefrei-



Nach Buddecke, Pathobiochemie (8)

setzung, eine verminderte Glucoseutilisationsfähigkeit in der Peripherie und damit eine Erhöhung des Blutglucosespiegels (43).
Der menschliche Organismus verfügt nur über einen außerordentlich geringen Kohlenhydratvorrat. Die Leber enthält ca. 50-75 g Glykogen (7,43), die Skelettmuskulatur ca. 200 g, andere Organe besitzen nur minimale Glykogenreserven. Nach einer Fastenperiode von etwa 12 Stunden ist der Glykogenvorrat des Körpers fast aufgebraucht. Es kommt zu einer allgemeinen metabolischen Umstellung. Die anabole, antiketogene Insulinsteuerung wird durch die Insulinantagonisten in die entgegengesetzte Richtung des Kohlenhydratstoffwechsels gewiesen. Dabei sichern die durch Katecholamine und Glukagon stimulierte Glykogenolyse und die durch Glukokortikoide und Katecholamine angeregte Gluconeogenese die Glucoseversorgung des Gehirns während einer Hungerperiode.
Bei der Frage nach der Beeinflussung der Blutzuckerhomöostase durch Infusion von HES 450/0,7 muß auf die besondere Stoffwechsellage der Patienten eingegangen werden. Spezielle Umstände wie die präoperative Situation (Hunger, Angst), die Narkose, Operation und das Postaggressionssyndrom führen bei den Patienten zu einer Stresssituation. Es kommt zu stressinduzierten vegetativen und hormonalen Reaktionen. Zuerst wird der Sympathikotonus gesteigert, es kommt zu einer adrenergen, ergotropen Reaktion, zur Aktivierung der sympathischen Herz- und Gefäßinnervation, zur Stimulierung der Nebennierenmarkssekretion mit Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Ebenfalls kommt es im Stress durch Aktivierung der den HVL steuernden Zentren des Hypothalamus zu einer vermehrten Ausschüttung von CRF, SRF, TRF und ADH mit konsekutivem Anstieg von ACTH, STH und TSH durch vermehrte Hypophysensekretion. Parallel dazu steigen die Konzentrationen von MSH, Lipotropin und β-Endorphin im Serum an (70). Daraus folgt eine Stimulierung der Nebennierenrinde mit gesteigerter

Produktion von Gluco- und Mineralocorticoiden, eine Aktivierung der Thyroxinbildung mit daraus resultierender Grundumsatzerhöhung, und eine Verminderung der Glucosetoleranz bzw. Steigerung der Glucoseverwertungsstörung durch den Antagonismus von STH und Insulin (43). Die vermehrte Schilddrüsensekretion im Stress soll TSH-unabhängig sein und auf einer kooperativen Wirkung der Katecholamine in der Schilddrüse beruhen (70).

Nach Stress vermehrt nachweisbare Hormone

Hypothalamus	Thyreotropic releasing factor (TRF) Somatotropic releasing factor (SRF) Adrenocorticotropic releasing factor (ARF) Antidiuretisches Hormon (ADH)
Hypophyse	Thyreotropin (TSH) Wachstumshormon (HGH) Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
Nebennierenrinde	Glucocorticosteroide Mineralocorticosteroide (insbes. Aldosteron)
Nebennierenmark	Katecholamine
Pankreas	Insulin Glucagon

Aus: Intensiv Medizin I, Boehringer (31)

Die durch die Katecholamine, die Glucocorticoide, das Wachstumshormon und das im Stress ebenfalls erhöhte Glucagon bedingte Aktivierung der Adenylzyklase und die damit erhöhte Syntheserate von 3'5'-cAMP führt zur gestei-

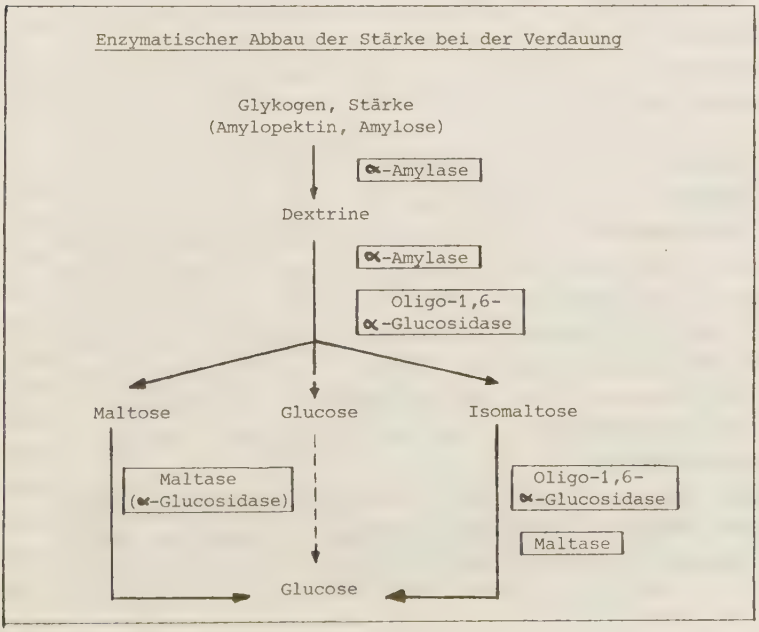
gerten Lipolyse und Glykogenolyse. Die Glykogenolyse und der Anstieg der Glucocorticoide , die die Gluconeogenese aus glucoplastischen Aminosäuren aktivieren, bewirken eine Erhöhung des Blutglucosespiegels. Diese Hyperglykämie wiederum stimuliert die Insulinproduktion, so daß im sogenannten Postaggressionssyndrom gleichzeitig sowohl ein erhöhter Blutzuckerspiegel wie auch ein erhöhter Insulinblutwert vorliegen. Die direkten und indirekten Insulinantagonisten, zu denen die Katecholamine, das STH, die Glucocorticosteroide, das durch Hypovolämie und Natriumverlust vermehrt vorhandene Aldosteron, das Glucagon und die durch die Lipolyse vermehrt vorliegenden freien Fettsäuren gezählt werden, bedingen also eine Glucoseverwertungsstörung und den erhöhten Blutzuckerspiegel (43).

Die bei den Patienten gemessenen Blutglucosespiegel lagen vor der HES-Infusion durchschnittlich bei 5,66 mmol/l. Dieser knapp über dem Normbereich liegende Wert dürfte wohl durch den präoperativen Stress bedingt sein. Bei keinem der Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt. Der Glucosespiegel fiel während der Infusion um 14% auf einen Wert von 4,85 mmol/l ab. Dieser nicht signifikante Abfall um durchschnittlich 0,81 mmol/l ist wohl auf den Verdünnungseffekt durch die HES-Infusion zurückzuführen. Hempel et al. (27) berichten von einer Zunahme des Erythrozytenraumes nach Infusion von 1000 ml HES 450/0,7 um durchschnittlich 1070 ml. Diese über dem Infusionsvolumen liegende Zunahme erklären sie mit dem Einstrom von Extrazellulärwasser, mit der Mobilisierung von sequestriertem Blut und der Plasmaexpanderwirkung der an sich isoonkotischen Lösung bei vermindertem kolloidosmotischem Druck im Plasma. Am ersten postoperativen Tag, 24 Stunden nach der HES-Infusion war die durchschnittliche Blutglucosekonzentration mit 5,6o mmol/l an der oberen Grenze der Norm für Nüchternblutzucker. Die im Postaggressionssyndrom vorliegenden adaptiven Reaktionen, - bedingt durch

die Erhöhung der Konzentration diabetogener Hormone im Serum und der daraus folgenden Glucoseverwertungsstörung - sind wohl der Grund für diesen hochnormalen Blutzuckerspiegel. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß ein Teil der Patienten vor der Blutentnahme gerade die erste Mahlzeit nach der Operation zu sich genommen hatte. Daß die HES durch Verstoffwechslung zu den erhöhten Blutzuckerspiegeln beigetragen hat, ist quantitativ wenig wahrscheinlich.

4.7. Maltose

Maltose ist ein α-1-4-glykosidisch gebundener Disaccharid, der in keimenden Cerealien (Getreide, Feldfrüchte) und als Zwischenprodukt beim Abbau von Glykogen und Stärke durch die α-Amylase vorkommt (7).



Nach Buddecke (7)

Die Polysaccharide Stärke und Glykogen bilden den größten Anteil der Kohlenhydrate in der Ernährung des Menschen. Die Kohlenhydrate, die im allgemeinen zwischen 40 und 80% der Kalorien aus der Nahrung liefern, gelangen aber fast ausschließlich als Monosaccharide aus den Dünndarmmukosazellen in die Pfortader. Der Stärke- und Glykogenabbau, der durch Speichel- und Pankreasamylase im Dünndarm bis zu den wasserlöslichen Disacchariden fortgeschritten ist, wird erst beim Eintritt derselben in die Mukosazelle zu Ende geführt. Die Endprodukte des Amylaseabbaus (Maltose, Isomaltose) sowie andere mit der Nahrung aufgenommene Disaccharide (Rohrzucker = Saccharose, Milchzucker = Lactose) werden durch Glykosidasen (Disaccharidasen) gespalten. Die für die Hydrolyse verantwortlichen Enzyme sind fest im Bürstensaum der Mukosazellen des Dünndarms verankert, so daß enzymatische Spaltung und Resorption fast gleichzeitig erfolgen (7,51,65,70). Die hydrolytische Spaltung der Disaccharide ist wahrscheinlich dem Transport der Monosaccharide vorgeschaltet (51). Normalerweise kommt Maltose, wie auch andere Disaccharide nicht in der Blutbahn vor.
Bei dieser Studie stieg der Blutmaltosespiegel bei fünf Patienten vom Zeitpunkt vor der Infusion der HES 450/0,7 zum Infusionsende an und lag 24 Stunden danach unter dem Ausgangswert. Bei vier Patienten fiel die Konzentration vom prae-Infusionswert zum Ende der Infusion ab und stieg zum 24-Stunden-Wert wieder an. Bei einem Patienten zeigte sich ein ständiger Anstieg und bei einem ein ständiges Abfallen der Maltosekonzentration im Serum. Es zeigt sich hier also keine Tendenz der Maltosekonzentrationsveränderungen nach Infusion von HES 450/0,7. Die Streubreite der der Maltosewerte nimmt vom Zeitpunkt vor der Infusion zum Ende der Infusion hin und von diesem zum 24-Stunden-Wert deutlich zu.
Da über periphere Venen nur 5-10%-ige Monosaccharidlösungen ohne Gefahr von Gefäßwandschädigungen infundiert werden können, stellt die hohe Flüssigkeitszufuhr in der par-

enteralen Ernährung mit Kohlenhydraten ein Problem dar. Deshalb versuchte man mit Infusionen von Maltoselösungen - durch die Möglichkeit, bei gleichem osmotischen Druck die doppelte Energiemenge verabreichen zu können - dieses Problem zu lösen (10,21,61,71). Bei diesen Versuchen wurde das Verhalten der Maltose im Organismus untersucht. Reinauer (61) stellte in seiner Studie an stoffwechselgesunden Probanden u.a. fest, daß a) Maltoseinfusionen den Blutglucosespiegel nicht erhöhen, b) die maximalen Maltoseoxidation ca. 40 mg/kgKG/h beträgt und bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,125 g/kgKG/h annähernd erreicht wird, und c) die maximale Oxidationsrate erst 6 Stunden nach dem maximalen Blutspiegel erreicht wird. Von Reinauer (61) wurden bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 g/kgKG/2h Maltoseblutspiegel von ca. 120 mg% bzw. 3330 µmol/l und bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1,5 g/kgKG/6h Blutspiegel bis zu 170 mg% bzw. 4700 µmol/l gemessen. Sprandel et al. (71) fanden nach Infusion einer 10%-igen Maltoselösung über 345 min einen dosisabhängigen Blutmaltosespiegelanstieg bis zu ca 230 mg% (6380 µmol/l). Halsbeck und Bachmann (21) berichten von einem Maltosespiegel-Maximum von etwa 150 mg% (4125 µmol/l) unmittelbar nach 2-stündiger Maltoseapplikation. Auf ähnliche Werte kamen Dürr et al. (10) nach Infusion von 50 g Maltose über 3 Stunden. Sie fanden Maltosespiegelmaxima von knapp über 4000 µmol/l post infusionem.

Bei diesen Untersuchungen blieb das Verhalten der Blutglucose meist unbeeinflußt. Nur Halsbeck und Bachmann (21) fanden einen geringfügigen Anstieg, jedoch war die Konzentration nie über 100 mg% (5,6 mmol/l)

Diese genannten Maltosekonzentrationen im Serum sind etwa drei-, fünf- bzw. sechsmal so hoch wie die drei höchsten hier gemessenen Maltosewerte. Durchschnittlich liegen sie über dem 10-fachen der Durchschnittswerte der vorliegenden Studie. Somit kann eine Beeinflussung des Blutglucosespiegels durch die nach HES-Infusion anfallende Maltose

im Blut ausgeschlossen werden.
Auffallend bei den erwähnten Untersuchungen war eine massive Glucosurie bei normalen Blutzuckerspiegeln. Reinauer (61) nimmt an, daß die zum größten Teil über die Niere ausgeschiedene Maltose durch eine aktive Maltase im Bürstensaum der Tubulusepithelien gespalten wird. Dabei handelt es sich um eine α-Glucosidase mit einem pH-Optimum bei pH 7. Sie ähnelt der in der Leber an die Lysosomen gebundene α-Amylase, die wegen ihres pH-Optimums bei pH 4 auch saure Maltase genannt wird (13,70). Die freigesetzte Glucose wird wegen der Konkurrenz mit präformierter Glucose in den Tubuli nur unvollständig rückresorbiert und erscheint im Harn (44). Dieser Mechanismus könnte auch der Grund für die in dieser Studie gemessene Glucosurie sein. Obwohl bei keinem der Patienten ein Diabetes mellitus bekannt war, und die Nierenschwelle für Glucose von 180 mg% (10 mmol/l) nur zweimal geringfügig überschritten wurde, lag der Glucosewert im 24-Stunden-Urin mit durchschnittlich 1,58 mmol/24 h über dem Zweieinhalbfachen der oberen Normgrenze von 0,6 mmol/24 h.
Im Gegensatz zu den oben genannten Autoren konnte hier keine Maltose im Urin nachgewiesen werden. Während der Infusion von Maltoselösung steigt der Blutspiegel kontinuierlich an und fällt nach Absetzen der Infusion exponentiell ab. Die Maltoseausscheidung im Urin nimmt während der Infusionszeit ebenso wie die Glucoseausscheidung zu (71). Die maximale Maltosespaltkapazität der Nierenmaltase scheint bei diesen Blutmaltosespiegeln überschritten zu sein, so kommt es zur Maltosurie.
HES wird vorwiegend renal eliminiert (16). Nach Aufspaltung der Moleküle mit einem mittleren Molekulargewicht um durchschnittlich 450000 werden Bruchstücke mit einem Mw von ca. 50000 über die Nieren ausgeschieden. Köhler (39,40) berichtet von einer Halbwertszeit von 1,5 Tagen, Thompson (16) fand 24 Stunden nach Infusion 47% und Metcalf (16) 39% der infundierten HES im Urin. Die bei der Spaltung der HES-Moleküle zu kleineren Fragmenten entstehende

Maltose fällt kontinuierlich in nur kleinen Mengen an. Es kommt nicht zu Konzentrationsspitzen wie nach Maltoseinfusionen. Die Nierenmaltase scheint diese in geringer Konzentration anfallende Maltose vollständig zu Glucose zu hydrolysieren. Dies mag der Grund für die fehlende Maltose im 24-Stunden Sammelurin sein.

4.8. Amylase

Die α-Amylase wird vowiegend im Pankreas und in den Speicheldrüsen gebildet. Bei der Sekretion des Enzyms geht ständig ein kleiner Teil in das Blutserum über (7). Der Blutspiegel von normal 36 - 201 U/l wird durch das Gleichgewicht zwischen Produktion und Ausscheidung durch die Nieren und in geringem Ausmaße über den Darm bestimmt (25). Die Amylaseaktivität im Serum kann erhöht sein bei Pankreaserkrankungen, Ulkus- und Gallenblasenperforation, Mesenterialinfarkt, Ileus, Peritonitis, Salpingitis, Extrauteringravidität, diabetischer Ketoazidose, nach Opiatmedikation und bei Makroamylasämie (25,52).
Die normalerweise im Serum vorhandene freie Amylase hat ein Molekulargewicht von 45000 (37). Nach Infusion von HES 450/0,7 kommt es zur Erhöhung des Molekulargewichtes der Amylase, zu einer "Makroamylasämie" (37). Dies erklärt sich durch das Zusammenlagern von Amylase und HES-Molekülen, die das Substrat für das Enzym darstellen. Dieser Enzym-Substrat-Komplex kann infolge seiner Molekülgröße nur noch verzögert eliminiert werden. Durch die verminderte glomeruläre Filtration der Makroamylase sinkt die Amylase-Clearance, es kommt zu einer vermehrten Amylaseaktivität im Serum (37). Köhler (40,41,42) beschreibt einen Anstieg der Serumamylaseaktivität auf ca. das Doppelte des Ausgangswertes mit einem Maximum 12 bis 24 Stunden nach Infusion von 500 ml HES 450/0,7. Jesch und Gofferje (19,33) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Der hier gemessene Wert der Serumamylase lag vor der Infusion durchschnittlich bei 138,5 U/l und stieg während der Infusion geringfügig auf 148,6 U/l an. Der 24-Stunden-Wert war mit 375,4 U/l erwartungsgemäß etwa doppelt so hoch wie der Ausgangswert. Der erste Anstieg war signifikant auf dem 5%-Niveau, der zweite auf dem 1%-Niveau. Die im 24-Stunden-Sammelurin gemessene Amylaseaktivität betrug im Durchschnitt 273 U/l, was dem unteren Normbereich entspricht. Dieser niedrige Wert erklärt sich durch die verminderte Amylase-Clearance infolge der verzögerten renalen Elimination der Makroamylase.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob nach Infusion von 6%-iger Hydroxyaethylstärke die Abbauprodukte Maltose und Glucose den Blutzuckerspiegel beeinflussen. Dazu wurde Patienten, die sich orthopädischen Routineoperationen unterziehen mussten, 500 ml HES 450/0,7 vor der Operation infundiert. Aus drei Blutproben, jeweils vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach der Infusion entnommen, wurden die Werte der Blutglucose, der Blutmaltose und die Aktivität der Serumamylase bestimmt. Außerdem wurden aus dem 24-Stunden-Sammelurin die Ausscheidungswerte für Glucose, Maltose und Amylase analysiert.

Dabei zeigte sich folgendes:

Die Blutglucosewerte lagen infolge der präoperativen Stressituation vor der Infusion knapp über dem Normalbereich für Nüchternblutzucker, fielen während der Infusion, wahrscheinlich durch den Verdünnungseffekt, um 14% ab und lagen im Rahmen der adaptiven Reaktionen im Postaggressionssyndrom 24 Stunden nach der Infusion mit 5,6 mmol/l an der oberen Normgrenze.

Die Maltosewertveränderungen ließen keine Tendenz erkennen. Die Konzentration der Blutmaltose war sehr gering, die Werte lagen durchschnittlich zwischen 300 µmol/l und 400 µmol/l und zeigten eine beträchtliche Streubreite.

Die Amylaseaktivität stieg während der Infusion signifikant an und lag 24 Stunden nach der Infusion über doppelt so hoch wie vor der Infusion, bedingt durch die beim Abbau von HES zustandekommende Bildung von Makroamylase. Der Enzym-Substrat-Komplex aus Amylase und HES-Fragmenten ist infolge des erhöhten Molekulargewichts nicht mehr nierengängig. Damit erklärt sich auch die durch die verminderte Amylase-Clearance im unteren Normbereich liegende Aktivität der Amylase im 24-Stunden-Sammelurin.

Auffallend war ein erhöhter Glucosewert im 24-Stunden-Urin, der mit durchschnittlich 1,58 mmol/24 h über dem Zweieinhalbfachen der oberen Normgrenze lag, obwohl bei den Patienten kein Diabetes mellitus bekannt war und die Nierenschwelle für Glucose nur zweimal geringfügig überschritten wurde. Der Grund dafür dürfte sein, daß die beim HES-Abbau kontinuierlich in nur minimaler Konzentration anfallende Maltose durch die Nierenmaltase zu Glucose gespalten wird, nicht mehr rückresorbiert und im Urin ausgeschieden wird.
Im 24-Stunden-Urin konnte keine Maltose nachgewiesen werden. Die Maltase in den Tubuluszellen der Niere scheint die gesamte filtrierte Maltose in Glucose zu spalten, so daß es zur Glucosurie, nicht jedoch zur Maltosurie kommt. Infolge der nur geringen Maltoseproduktion beim Abbau von HES und der kontinuierlichen renalen Elimination scheint eine Beeinflussung der Blutzuckerspiegel quantitativ sehr unwahrscheinlich.

5. Literaturverzeichnis

1. AMA Drug Evaluation 1977, S. 134

2. Banks W., Greenwood C.T., Muir D.D.
The structure of hydroxyethyl starch
Br. J. Pharmac. 47, 172-178, 1973

3. Beez M.
Leserzuschrift zu einem Beitrag von Jesch et al.
in Infusionstherapie 6, 112-117, 1979
Infusionstherapie, Sonderdruck aus Band 6, Aug. 1979

4. Beez M., Dietl H.
Retrospektive Betrachtung der Häufigkeit
anaphylaktoider Reaktionen nach Plasmasteril^{R}
und Longasteril^{R}
Infusionstherapie, Sonderdruck aus Band 6, Nr. 1
Februar 1979

5. Berko R. ed.
The Merck Manual of Diagnosis and Therapy
Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories
13-th Edition 1977

6. Blauhut B., Bergmann H.
Verwendung von Hydroxyaethylstärke bei der
Zellseparation
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. Nov. 1977, Sonderdruck

7. Buddecke E.
Grundriss der Biochemie
de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1978

8. Buddecke E.
Pathobiochemie
de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1978

9. Clauß G., Ebner H.
Grundlagen der Statistik
Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt a.M. 1977

10. Dürr H.K., Bode C., Bonnet M., Bode J.C.
Maltoselösungen zur Infusionstherapie in der Inneren Medizin
Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung, Symposion in Bad Homburg 1977
Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anaesthesiologie
Hrsg.: Eckart, Heuckenkamp, Weinheimer
Thieme Verlag, Stuttgart

11. Eisele R., Birnbaum D., Büscher D., Kötter D., Nasseri M.
Die unterschiedliche Kreislaufwirkung bei schneller Infusion von Hydroxyaethylstärke, Dextran 60 und Blut beim postoperativen Patienten
Infusionstherapie 6, 1979

12. Farrow S.P., Hall M., Ricketts C.R.
Changes in the molecular composition of circulating hydroxyethyl starch
Br. J. Pharmac. 38, 725-730, 1970

13. Förster H., Wicarkzyk C., Dudziak R.
Bestimmung der Plasmaelimination von Hydroxyaethylstärke und von Dextran mittels verbesserter analytischer Methodik
Infusionstherapie 8, Nr. 2, 88-94, April 1981

14. Forth W., Henschler D., Rummel W.
Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag, 2.Auflage
Bibliographisches Institut Mannheim, 1979

15. Franke H., Sobotta E., Witzki G., Unsicker K.
Funktion und Morphologie der isolierten Rattenniere nach zellfreier Perfusion mit verschiedenen Plasmaexpandern
Anaesthesist 24, 231-238, 1975

16. Fresenius E.
Albumin 5% - Aequivalenz in Hämodynamik
Plasmasteril^{R} Hydroxyaethylstärke
Dr. E. Fresenius KG, Bad Homburg

17. Fresenius E.
Plasmasteril^{R} 6% Hydroxyaethylstärke (HÄS 450/0,7)
Dr. E. Fresenius KG, Bad Homburg

18. Gahr R., Bock P.R.
Wirkung von Hydroxyaethylstärke HÄS 450/0,7 und Humanalbumin 5% auf den kolloidosmotischen Druck und hämodynamische Parameter bei hypovolämischen Patienten nach größeren abdominalen Eingriffen
Infusionstherapie, Bd. 8 Nr.3, 147-152, Juni 1981

19. Gofferje H., Kozlik V.
Zur Hyperamylasämie nach Infusion von Hydroxyaethylstärke unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen
Infusionstherapie 4, 141-144, 1977

20. Gutmann I.
Maltose, in Methoden der enzymatischen Analyse
Bergmeyer H.U., ed.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße

21. Halsbeck M., Bachmann W.
Maltose in der Infusionstherapie bei Diabetikern
Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung, Symposion in Bad Homburg 1977
Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anaesthesiologie
Hrsg.: Eckart, Heuckenkamp, Weinheimer
Thieme Verlag Stuttgart

22. Harke H., Thoenies R., Margraf I., Momsen W.
Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während und nach operativen Eingriffen
Anaesthesist 25, 366-373, 1976

23. Harke H.
Indikationen und Einsatz verschiedener Plasmaersatzmittel bei Störung der Hämostase im traumatischen und hämorrhagischen Schock
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

24. Harke H., Wawersik J.
Indikationen und Einsatz verschiedener Plasmaersatzmittel bei Störungen der Hämostase im traumatischen und hämorrhagischen Schock
Wissenschaftl. Informationen Freseniusstiftung
Beiheft 2/1978

25. Hegglin R., Siegenthaler W.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten
14. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 1980

26. Heidenreich O., aus der Mühlen K., Heintze K.
Die Wirkung der Plasmaersatzmittel Hydroxyaethylstärke und Dextran 60 auf die Nierenfunktion von Hunden beim akuten hämorrhagischen Schock
Anaesthesist 24, 239-243, 1975

27. Hempel V., Metzger G., Unseld H., Schorer R.
Der Einfluß der Hydroxyaethylstärkelösung auf Kreislauf und Nierenfunktion bei hypovolämischen Patienten
Anaesthesist 24, 198-201, 1975

28. Henneberg U.
Indikation und Kontraindikation der Plasmaersatzstoffe in der operativen Medizin
Infusionstherapie 5, 100-103, 1978

29. Hölscher B.
Langzeitverträglichkeit hochdosierter Infusionen von Hydroxyaethylstärke und Dextran 60 bei normovolämischen Kaninchen
Infusionstherapie 2, 215-220, 1975

30. Hölscher B., Edeling M., Fahrmeier G., Kagel S.
Vergleichende Untersuchungen von Hydroxyaethylstärke und Dextran 60 bei isovolämischer Hämodilution und im Entblutungsschock bei der Ratte
Anaesthesist 24, 215-218, 1975

31. Intensiv Medizin 1
Parenterale Ernährung nach schweren Operationen und Traumen
Boehringer Mannheim 1977

32. Ivankovic S., Bülow I.
Zur fehlenden teratogenen Wirkung des Plasmaexpanders Hydroxyaethylstärke bei Ratte und Maus
Anaesthesist 24, 244-245, 1975

33. Jesch F., Klövekorn W.P., Sunder-Plasmann L., Seifert J., Meßmer K.
Hydroxyaethylstärke als Plasmaersatzmittel: Untersuchungen mit isovolämischer Hämodilution
Anaesthesist 24, 202-209, 1975

34. Jesch F., Hübner G., Zumtobel V., Zimmermann M., Messmer K.
Hydroxyaethylstärke (HÄS 450/0,7) in Plasma und Leber; Konzentrationsverlauf und histologische Veränderungen beim Menschen
Infusionstherapie 6, 112-117, 1979

35. Kilian J., Spilker D., Borst R.
Wirkung von 6%-iger Hydroxyaethylstärke, 4,5%-igem Dextran 60 und 5,5%-iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen
Anaesthesist 24, 193-197, 1975

36. Kleine N.
Der Einfluß des Plasmaexpanders Hydroxyaethylstärke auf die blutgruppenserologischen Bestimmungen im Vergleich zu Dextran 60 und Vollblut
Anaesthesist 24, 225-227, 1975

37. Köhler H., Kirch W., Horstmann H.J.
Die Bildung hochmolekularer Komplexe aus Serumamylase und kolloidalen Plasmaersatzmitteln
Anaesthesist 26, 623-627, 1977

38. Köhler H., Kirch W., Klein H., Distler A.
Die Volumenwirkung von 6% Hydroxyaethylstärke 450/0,7, 10% Dextran 40 und 3,5% isozyanatvernetzter Gelatine bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz
Anaesthesist 27, 421-426, 1978

39. Köhler H.
Elimination und Volumenwirkung von
Hydroxyaethylstärke 450/0,7
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

40. Köhler H.
Elimination und Volumenwirkung von
Hydroxyaethylstärke 450/0,7
Wissenschaftl. Informationen Fresenius-Stiftung
Beiheft 2/1978, 71-77

41. Köhler H.
Nebenwirkungen von kolloidalen Plasmaersatzmitteln
Sonderdruck aus: Intensivbehandlung Heft 4,
4. Quartal, 3. Jahrgang, 138-144, 1978

42. Köhler H., Kirch W., Pitz H.
Volumenzweiteffekt nach einmaliger Infusion
von Hydroxyaethylstärke
Klinische Wochenschrift 56, 977-983, 1978

43. Koslowski L., Irmer W., Bushe K.-A.
Lehrbuch der Chirurgie
Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1978

44. Kraatz J., van Ackeren K., Glocke H., Martin E.,
Peter K., Schmitz E.
Kreislaufveränderungen bei präoperativer
isovolämischer Hämodilution mit einer gemischten
Lösung aus Hydroxyaethylstärke und Humanalbumin 5%
Anaesthesist 24, 210-214, 1975

45. Kuschinsky G., Lüllmann H., Thies P.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
8. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 1978

46. Lamke L.O., Liljedahl S.O.
Plasmavolumenveränderungen nach Infusion
verschiedener Plamaersatzmittel
Resuscitation 5, 93, 1976

47. Lazrove S., Waxman K., Shippy C., Shoemaker W.C.
Die Wirkung von Albumin und Hydroxyaethylstärke-
infusionen auf Hämodynamik, Blutvolumen und Sauer-
stofftransport chirurgischer Intensivpatienten
Übersetzung aus: Critical Care Medicine 8, 5, 302,1980

48. Lindblad C., Falk J.
Konzentrationsverlauf von Hydroxyaethylstärke und
Dextran in Serum und Lebergewebe von Kaninchen
und die histopathologischen Folgen der
Speicherung von Hydroxyaethylstärke
Infusionstherapie 3, 301-303, 1976

49. Lorenz W., Doenicke A., Thermann M.
Anaphylaktoide Reaktionen und Histaminfreisetzung
durch Plasmaersatzmittel: Eine randomisierte
kontrollierte Studie an Menschen und Hunden
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

50. Lorenz W., Doenicke A., Freund M., Schmal A.
Dormann P., Praetorius B., Schürk-Bulich M.
Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher
Infusion von Hydroxyaethylstärke: Ein Beitrag
zur Frage allergischer oder anaphylaktoider
Reaktionen nach Gabe eines neuen Plasmasubstituts
Anaesthesist 24, 228-230, 1975

51. Mehnert H., Förster H.
Stoffwechselkrankheiten
2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 1975

52. Merck E.
Klinisches Labor
12. Auflage, E. Merck, Darmstadt, 1974

53. Messmer K., Jesch F.
Volumenersatz und Hämodilution durch Hydroxyaethylstärke
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

54. Mishler J.M., Beez M.
Die mathematische Beschreibung der intravasalen Ausscheidung von HÄS nach wiederholten Infusionen beim Menschen
Sonderdruck aus: Infusionstherapie Band 6, Nr.2
April 1979

54. Mishler J.M.
HÄS als experimenteller Zusatz bei der Leukocyten-Separation: Überblick über Sicherheit und Wirksamkeit
Übersetzung aus: Transfusion, Volume 15 No. 5
Sept.-Okt. 1975, Fresenius, Bad Homburg

56. Mishler J.M.
Intravaskuläre Verhaltenskinetik von HÄS-Fraktionen mit unterschiedlichem Molekulargewicht
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

57. Müller N., Popov-Cenić S., Kladetzky R.-G.
Hack G., Lang U., Safer A., Rahlfs V.W.
Hydroxyaethylstärke und ihr Einfluß auf die intra- sowie postoperative Hämostase
Infusionstherapie 3, 3o5-310, 1976

58. Murphy G.P.
The renal effects of acute hemodilution with HES, Dextran or saline
Surgery, Gynecology, Obstetrics 121, 1325, 1965

59. Peter K., Gander H.P., Lutz H., Nold W., Stosiek U.
Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyaethylstärke
Anaesthesist 24, 219-224, 1975

60. Popov-Cenić S., Müller N., Kladetzky R.-G.
Hack G., Lang U., Safer A., Rahlfs V.W.
Durch Prämedikation, Narkose und Operation bedingte Änderungen des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und der Thrombozyten. Einfluß von Dextran und Hydroxyaethylstärke während und nach der Operation
Anaesthesist 26, 77-84, 1977

61. Reinauer H.
Über den Abbau von infundierter Maltose beim Menschen
Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anaesthesiologie
Symposion 1977 in Bad Homburg: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung
Hrsg.: Eckart, Heuckenkamp, Weinheimer
Thieme Verlag Stuttgart

62. Ring J., Messmer K.
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes
The Lancet, 466-469, February 26, 1977

63. Rittmeyer P.
Klinische Erfahrungen mit 15 000 Infusionen Hydroxyaethylstärke
Wissenschaftl. Informationen Fresenius-Stiftung
Beiheft 2/1978

64. Schmidt R.F., Thews G.
Einführung in die Physiologie des Menschen
18. Auflage, Springer Verlag Berlin, 1976

65. Schneeweiß
Verdauungsfibel
4. Auflage, Brunnengräber, Lübeck, 1979

66. Schöning B., Koch H.
Pathergiequote verschiedener Plasmasubstitute an Haut und Respirationstrakt orthopädischer Patienten
Anaesthesist 24, 507-516, 1975

67. Schuster H.P.
Notfallmedizin
2. Auflage, Enke Verlag Stuttgart, 1979

68. Shoemaker W.C.
Die Bedeutung des physiologischen Verlaufsmusters und der Kolloidtherapie bei Intensivpatienten
Der Krankenhausarzt 55, 372-373, 1982

69. Shoemaker W.C.
Pathophysiologie, Überwachung, Prognose und Therapie von Schockzuständen
BRD-Gastvorlesung vom 5.-15.10.1981

70 Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag Stuttgart

71. Sprandel U., Heuckenkamp P.U., Zöllner N.
Untersuchungen zur Bilanz während intravenöser Zufuhr von Maltoselösungen beim stoffwechselgesunden Menschen
Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anaesthesiologie
Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung, Symposion in Bad Homburg, 1977
Hrsg.: Eckart, Heuckenkamp, Weinheimer
Thieme Verlag Stuttgart

72. Steinbreithner K., Watzek CH.
Der Einfluß normovolämischer Hämodilution unter Verwendung von Hydroxyaethylstärke auf Kreislauf- und Organfunktion bei gefäßchirurgischen Eingriffen
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

73. Thompson W.L.
Hydroxyaethylstärke
Referat WHO, Genf, 11. November 1980

74. Thompson W.L.
Hydroxyaethylstärke. Ein neues kolloidales Volumenersatzmittel
Wissenschaftl. Informationen Fresenius
Anaesthesie, Wiederbelebung, Intensivbehandlung,
Heft 2/1974

75. Thompson W.L., Fukushima T., Rutherford R.B. Walton R.P.
Intravasale Persistenz, Gewebsspeicherung und Ausscheidung von Hydroxyaethylstärke (HÄS)
Infusionstherapie Bd. 6, Nr.3, Juni 1979

76. Thompson W.L.
Klinische Pharmakologie der Hydroxyaethylstärke
1. Schweizerisches HÄS-Symposion in Zürich
26. November 1977, Sonderdruck

77. Thompson W.L.
Leserzuschrift zu einem Artikel von Jesch et al.
in Infusionstherapie 6, 112-117, 1979
Sonderdruck aus Band 6, Nr.4, 4. August 1979

78. Thompson W.L.
Leserzuschrift zu einer Studie von Lindblad und Falk
Infusionstherapie Bd.3, Nr.1, Februar 1977

79. Thompson W.L.
Pharmakologie von Hydroxyaethylstärke (HÄS)
Wissenschaftl. Informationen Fresenius-Stiftung
Beiheft 2/1978

80. Watzek C., Wagner O., Draxler V., Gilly H. Schwarz S.,
Sporn P., Steinbreithner K., Zekert F.
Der Einfluß normovolämischer Hämodilution unter
Verwendung von Hydroxyaethylstärke auf Kreislauf
und Organfunktionen bei gefäßchirurgischen
Eingriffen
Wissenschaftl. Informationen Fresenius-Stiftung
Anaesthesie Heft 3/1977

Herrn Professor Dr. V. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas, für seine Betreuung und seine Hilfe bei der experimentellen Durchführung der Arbeit herzlich danken.
Herrn Professor Dr. W. Heller gilt mein besonderer Dank für die Möglichkeit im Labor der Chirurgischen Klinik arbeiten zu können, sowie für seine Anleitung und Unterstützung bei dieser Arbeit.
Frau Armbruster möchte ich herzlich danken für ihre freundliche Hilfsbereitschaft bei den Laborarbeiten.

LEBENSLAUF

Am 26.4.1954 wurde ich, Roland Brosch, als zweites Kind von Hubert Brosch und Maria Brosch, geb. Ais, in Hettingen geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule Hettingen, wechselte danach auf das Staatliche Gymnasium Sigmaringen, wo ich im Juni 1973 das Abitur bestand.

Meinen Zivildienst leistete ich von September 1973 bis zum Dezember 1974 im F.C.-Landeskrankenhaus in Sigmaringen ab.

Von 1975 bis 1977 studierte ich drei Semester Biologie an der Universität Tübingen.

Im Wintersemester 1977 begann ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich im März 1979 das Physikum bestand.

Danach wechselte ich zum klinischen Teil des Studiums an die Universität Tübingen, wo ich im März 1980 die erste und im August 1982 die zweite ärztliche Prüfung ablegte.

Mein Praktisches Jahr absolvierte ich an den Universitätskliniken Tübingen in den Fächern Gynäkologie, Innere Medizin und Chirurgie. Die dritte ärztliche Prüfung legte ich am 21.10.1983 ab.